

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N° 409

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 22 juin 1898, à 1 heure

Par MARC MAZAUD

Né à Saint-Junien (Haute-Vienne) le 4 mars 1860.

Pharmacien de 1^{re} classe

Lauréat de l'Ecole Supérieure de Pharmacie

Médaille d'or

Ancien Interne en Pharmacie des hôpitaux de Paris

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

sur les variations

DE LA TOXICITÉ DES URINES

au cours

DE LA SCARLATINE

Président : M. LANDOUZY, professeur.

Juges : MM. POTAIN, professeur.

NETTER et GILLES DE LA TOURETTE, agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1898

409

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

— THÈSE N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 22 juin 1898, à 1 heure

Par MARC MAZAUD

Né à Saint-Junien (Haute-Vienne) le 4 mars 1860.

Pharmacien de 1^{re} classe

Lauréat de l'Ecole Supérieure de Pharmacie

Médaille d'or

Ancien Interne en Pharmacie des hôpitaux de Paris

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

sur les variations

DE LA TOXICITÉ DES URINES

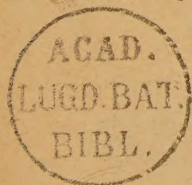
au cours

DE LA SCARLATINE

Président : M. LANDOUZY, professeur.

*Juges : { MM. POTAIN, professeur.
NETTER et GILLES DE LA TOURETTE, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.



PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, Rue Racine, 15

—
1898

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHEL.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	DEBOVE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL
Matière médicale et pharmacologie	TERRIER.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée	LABOULBENE.
	CHANTEMESSE.
	POTAIN.
Clinique médicale	JACCOUD.
	HAYEM.
	DIEULAFOY.
	GRANCHER.
Maladie des enfants	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux	TILLAUX.
Clinique chirurgicale	BERGER.
	DUPLAY.
	LE DENTU
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique ophthalmologique	PANAS.
Clinique d'accouchements	N.
	PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	GAUCHER	MARIE	SEBILEAU
ACHARD	GILBERT	MÉNEMIER	THIERRY
ALBARRAN	GILLES DE LA	NELATON	THOINOT
ANDRE	TOURETTE	NETTER.	TUFFIER
BAR	GLE Y	POIRIER, chef des	VARNIER
BONNAIRE	HARTMANN	travaux anatomi-	WALTHER
BROCA	HEIM	ques.	WEISS
CHARRIN	LEJARS	RETTERRER	WIDAL
CHASSEVANT	LETULLE	RICARD	WURTZ
QELBET	MARFAN	ROGER	

Secrétaire de la Faculté: M. CH. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AVANT-PROPOS

Arrivé à la fin de mes études médicales, c'est un réel plaisir pour moi que d'exprimer ma reconnaissance et d'adresser mes plus sincères remerciements à mes maîtres, ainsi qu'à tous ceux parents ou amis qui soit par leurs conseils, leur appui ou leur amitié m'ont aidé et encouragé.

C'est à eux que je dédie ce modeste travail.

A M. LE PROFESSEUR LANDOUZY

Membre de l'Académie de médecine
Professeur de Thérapeutique et Matière Médicale.
Médecin de l'hôpital Laennec.

Après avoir été mon maître à l'hôpital Laennec il a bien voulu me faire l'honneur de présider ma thèse, qu'il reçoive particulièrement l'assurance de toute ma gratitude.

A M. LE PROFESSEUR LE DENTU

Membre de l'Académie de médecine
Professeur de clinique chirurgicale
Chirurgien à l'hôpital Necker

A M. LE PROFESSEUR PINARD

Membre de l'Académie de médecine
Professeur de clinique obstétricale

A M. LE D^r HUCHARD

Membre de l'Académie de médecine

Médecin de l'hôpital Necker

A M. LE D^r ROGER

Professeur agrégé, médecin des hôpitaux

Médecin de l'hôpital temporaire d'Aubervilliers

C'est à lui que je dois l'idée de ce travail. C'est avec une bonne grâce toute amicale qu'il m'a donné ses conseils, j'ai pu profiter de tous les moyens d'étude dont il dispose dans son service et son laboratoire; qu'il me permette de le remercier cordialement et de lui témoigner toute ma reconnaissance.

A M. LE D^r ROUTIER

Professeur agrégé

Chirurgien des hôpitaux

A M. LE D^r GUIGNARD

Ancien Interne des hôpitaux

Mon excellent oncle et ami

A M. LE D^r LAPICQUE

Docteur-ès-science

Maître de conférence à la Sorbonne

A M. LE D^r BAUDRON

Médecin accoucheur des Hôpitaux.

A MES PARENTS. A MES AMIS

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
sur les variations
DE LA TOXICITÉ DES URINES
au cours
DE LA SCARLATINE

INTRODUCTION

M. Bouchard a établi qu'un homme adulte de poids moyen, sain, et dans des conditions normales, rejette en vingt-quatre heures avec les urines, une quantité de poison capable de tuer trente kilogrammes de matière vivante.

L'expérience a été faite sur divers animaux, mais c'est sur le lapin que M. Bouchard a expérimenté. Dix de ces animaux d'un poids moyen de trois kilogrammes pourraient être intoxiqués jusqu'à la mort par les poisons qu'un seul homme excrète en un jour par le rein.

Que pour une raison quelconque, ces poisons au lieu d'être régulièrement éliminés s'accumulent, il est facile

de concevoir qu'au bout de peu de temps l'individu doit s'intoxiquer lui-même.

Si l'on s'en rapporte aux expériences sur les animaux le calcul montre que c'est au bout de cinquante-deux heures que la mort devrait survenir, il n'est pas rare en pratique d'observer une survie un peu plus longue ; l'homme résiste probablement mieux que les animaux à ses propres poisons, mais il n'en reste pas moins menacé de mort à bref délai dès que la fonction urinaire est totalement supprimée.

La connaissance de ces faits justifie l'intérêt qui s'attache à l'étude des variations de la toxicité des urines.

D'une manière générale, deux grands facteurs influent sur les variations de cette toxicité. Le premier est relatif à l'état fonctionnel du rein, le second tient à la composition chimique du milieu humoral.

Sans entrer ici dans le détail des causes qui modifient le pouvoir toxique de l'urine, disons seulement que parmi elles les maladies infectieuses peuvent être placées au premier rang.

Plus l'on pénètre dans l'étude des infections, plus on est conduit à reconnaître le rôle important et quelquefois primordial que joue le poison dans le développement des symptômes qui caractérisent la maladie. Pour beaucoup d'entre elles l'agent spécifique est connu, il sécrète des produits solubles, désignés sous le nom de toxines qui possèdent comme lui une action spécifique, leur permettant en dehors du microbe de provoquer des accidents identiques à ceux que l'on observe au cours de la maladie. Tel est le cas pour chacune des toxines de la diphtérie, du cho-

léra, du tétanos etc... A mesure que se perfectionne la technique dans les recherches bactériologiques, le champ des affections spécifiques s'élargit et l'on peut prévoir le moment où il sera permis de généraliser sans réserve le rôle des toxines ; que celles-ci dérivent directement d'un agent spécifique, ou indirectement, par viciation du chimisme normal de la cellule organique, sous l'influence de l'agent pathogène.

Quoi qu'il en soit, un fait est constant vu et admis par tout le monde, c'est que les urines au cours des infections, se modifient dans leurs caractères physiques, chimiques, ainsi que dans leur action physiologique.

C'est au cours d'une de ces affections fébriles, *la scarlatine*, que nous nous sommes proposé d'étudier les modifications du pouvoir toxique de l'urine.

La scarlatine est une maladie infectieuse très probablement spécifique, tout tend à le prouver, sa contagiosité, sa marche, l'immunité que confère une première atteinte.

M. Griffiths a découvert dans l'urine des scarlatineux une ptomaine qui ne se retrouve pas dans les urines normales. Ce qui viendrait encore à l'appui de l'idée de spécificité.

Aucune maladie plus que la scarlatine ne compte, les lésions rénales au nombre de ses complications, cela tient peut être aux poisons que rejettent les reins.

Nous n'avons cependant pas en vue l'étude du poison spécial qui peut exister dans la scarlatine, comme l'a fort bien démontré M. Bouchard, il y a dans toute urine non

pas un poison, mais des poisons et on ne recueille de résultats utiles qu'en les étudiant en bloc.

La recherche du poison spécial de la scarlatine est un sujet d'étude, la recherche des modifications de la toxicité des urines au cours de la maladie en est un autre. C'est cette dernière question que nous avons abordée.

Tout ce travail a été fait dans le service de M. Roger à l'hôpital temporaire d'Aubervilliers ; sur des malades adultes.

Nous diviserons notre exposé en six chapitres :

CHAPITRE I

Généralités sur les auto-intoxications et les moyens de dépuración de l'organisme.

CHAPITRE II

Toxicité de l'urine. — Historique. — Généralités. — Causes qui modifient la toxicité de l'urine à l'état normal et à l'état pathologique.

— A quelles substances attribuer le pouvoir toxique des urines ?

CHAPITRE III

Technique expérimentale.

CHAPITRE IV

Tableaux et tracés graphiques résumant les observations et les résultats expérimentaux.

CHAPITRE V

Analyse et discussion des résultats expérimentaux.

CHAPITRE VI

Détails sur les observations et les expériences.

DES AUTO-INTOXICATIONS

La toxicité de l'urine est si étroitement liée aux phénomènes intimes de la nutrition et de la vie cellulaire, qu'il est difficile d'en saisir la cause et même de s'y intéresser, si l'on ne se reporte aux notions acquises sur les auto-intoxications et les moyens employés par l'organisme pour s'en défendre.

Notre intention ne peut être de résumer même brièvement, les nombreux travaux qui se rattachent à cette question, ce serait hors de notre sujet, nous y puiserons simplement, les éléments nécessaires à la définition de ce qu'on doit entendre par auto-intoxication et dépuration du milieu intérieur.

Il est du reste des ouvrages que ne peuvent se dispenser de lire tous ceux que la question intéresse. Ce sont, pour ne citer que ceux-là les leçons sur les auto-intoxications de M. le professeur Bouchard, les toxines microbiennes et animales de M. le professeur A. Gautier; L'article de M. Roger sur les auto-intoxications (*Traité de pathologie générale de M. Bouchard*). Les poisons de l'organisme de M. Charrin. Bornant là nos indications bibliogra-

phiques nous ne prétendons pas être complet, pas plus que pour les développements qui vont suivre.

Aujourd'hui que la théorie cellulaire est admise sans conteste, il est permis de considérer tout être organisé comme une agglomération de cellules qui concourent chacune suivant leur adaptation à la vie de l'être tout entier. Ces cellules vivent dans un milieu liquide, sang ou lymphé, vers lequel elles puisent les éléments dont elles ont besoin pour vivre et rejettent ceux qui leur sont devenus inutiles. Ainsi se produisent deux courants; l'un du milieu vers la cellule l'autre de celle-ci vers le milieu, entretenant un état d'équilibre instable qui est précisément une des principales caractéristiques de la matière vivante.

Malgré ces oscillations, le milieu ne peut sensiblement s'écarter d'une composition chimique moyenne, normale pour chaque individu sans qu'aussitôt la cellule souffre. Les modifications trop grandes retentissent vite sur elle, et troublent ou suppriment même ses manifestations.

On dit qu'il y a *intoxication* toutes les fois qu'il se produit une modification dans la constitution chimique du milieu intérieur, capable de troubler la vie des éléments anatomiques (Roger).

Une substance capable de produire directement ou indirectement de pareils effets est une *substance toxique*.

Il est facile de concevoir qu'à l'état normal comme à l'état pathologique, l'organisme est d'une façon permanente sous le coup de l'intoxication.

— Nombreuses en effet sont les causes qui la provoquent.

Sources des auto-intoxications.

M. le Professeur Bouchard reconnaît quatre sources principales aux poisons de l'économie :

Les tissus

Les organes sécréteurs

Les aliments

La putréfaction.

Toutes les manifestations de la matière vivante s'accompagnent de réactions chimiques, celles-ci comme toujours sont synthétiques ou analytiques. Les unes représentent l'assimilation ; elles ont pour but une accumulation de force les autres représentent la désassimilation, elles se produisent au moment où cette force se dégage en même temps que se désagrège la molécule organique constituée au cours de la première réaction synthétique.

Les produits de désassimilation ne sont plus aptes à servir à la cellule, ils sont devenus inutiles, nuisibles même et elle s'en débarrasse en les déversant dans le milieu humoral dont ils viennent vicier la constitution. Aucun exemple ne permet de se rendre mieux compte de ces faits, que ce que l'on observe au cours d'une fermentation.

Que l'on sème quelques spores de levure de bière dans une solution de glucose, on verra au bout de peu de temps la vie se manifester par la multiplication des cellules et un dégagement gazeux d'acide carbonique. Peu à peu les phé-

nomènes deviennent moins actifs, puis tout s'arrête, bien que l'aliment, le glucose en l'espèce, ne fasse pas défaut. A quoi est dû cette interruption dans la vie de la levure ?

C'est qu'en même temps que le champignon consomme du glucose, le milieu se modifie.

Dufait même de la cellule, des produits de décomposition, l'acide carbonique et l'alcool prennent naissance ; le premier grâce à son état gazeux, s'élimine en partie au fur et à mesure de sa production, le second liquide, reste en solution, sa présence, amène un changement dans la constitution chimique du milieu qui devient toxique. Si par un moyen quelconque on diminue la proportion d'alcool dans le mélange au fur et à mesure qu'il se produit, la vie pourra poursuivre sa marche tant qu'il y aura assez de glucose, car on aura ainsi assuré la dépuración du milieu.

En microbiologie, les exemples de cette nature abondent, et montrent à chaque instant l'influence des produits solubles fabriqués par la cellule microbienne sur elle-même.

Or que sont nos tissus, sinon ainsi que nous le disions au début de ce chapitre une réunion de cellules auxquelles peuvent s'appliquer à chacune individuellement les observations prises sur les êtres unicellulaires ? Comme ceux-ci elles élaborent des produits qui se détruisent par la suite, les détritüs sont rejetés dans le sang et deviennent ainsi une source d'intoxication.

A côté de ces poisons d'origine cellulaire, on peut placer les sécrétions des glandes. Le rôle de celles-ci est

complexe, à la fois toxique et anti-toxique, expression en apparence contradictoire si elle n'était justifiée par les fonctions multiples, et pour beaucoup encore mal connues de ces organes. Quoi qu'il en soit, la plupart de leurs sécrétions, salive, bile, suc thyroïdien etc. sont toxiques.

De toutes les sources d'intoxication, aucune n'est plus riche que celle fournie par les aliments et le tube digestif.

Avec les aliments, pénètrent chaque jour des produits nocifs, les uns s'y rencontrent accidentellement comme le plomb, le cuivre qui entrent dans la composition des ustensiles de ménage, les viandes avariées ou les produits sophistiqués, d'autres comme la potasse se trouvent dans presque tous les aliments.

Enfin il en est comme l'alcool qui sont d'un usage courant. Quelle que soit leur origine et leur nature, ce sont des poisons qui devront être rejetés ou transformés.

L'action des microbes et des ferments que ces aliments rencontrent dans le tube digestif, a pour effet la production d'une somme considérable de poisons. Ce sont les poisons dits putrides, leur nature est des plus variée. Gaz, acides, substances aromatiques et albuminoïdes, corps amidés et bases organiques à des titres divers jouissent de propriétés toxiques. Si elles sont faibles pour les gaz, les acides gras et les substances aromatiques, elles sont très actives pour les substances albuminoïdes et surtout pour les bases.

Cette énumération bien qu'un peu longue est de beaucoup incomplète, elle suffit cependant pour montrer l'organisme constamment en imminence d'intoxication. Il est

facile de prévoir que s'il en est ainsi à l'état normal, ces causes augmentent encore à l'état pathologique, soit par exagération des processus normaux, soit par production de poisons nouveaux ou altération des organes chargés de transformer ou d'éliminer ces poisons.

Défense de l'organisme contre l'auto-intoxication.

Transformation et élimination sont en effet les moyens dont se sert la nature pour triompher de l'intoxication.

C'est aux glandes qu'appartient la fonction de transformer les poisons.

Hegger et Schiff en signalant l'action du foie sur les alcaloïdes appelèrent l'attention sur son rôle antitoxique, mais c'est à M. Roger que revient l'honneur d'avoir élucidé toute la question.

Le foie est une barrière placée entre le tube digestif et la circulation générale, il arrête en grande partie les poisons que lui amène la veine-porte, neutralisant ainsi le pouvoir toxique des produits d'origine gastro-intestinale qu'ils y soient nés ou qu'ils qu'ils y aient, été introduits.

Ainsi s'explique pourquoi les poisons absorbés par les voies digestives agissent moins bien que ceux qui sont injectés directement dans les veines périphériques.

Pour les capsules surrénales on admet généralement avec MM. Abelous et Langlois qu'elles exercent une action antitoxique générale mais se portant plus particulièrement contre les produits du métabolisme musculaire.

Les autres glandes comme le corps thyroïde, le corps

pituitaire, la rate etc, interviennent aussi comme organes jouissant d'un pouvoir antitoxique. Dans tous ces organes la circulation est très active et probablement aussi les oxydations.

Tout ne se borne pourtant pas à des oxydations et, à côté de cette action incontestablement propre à diminuer la toxicité des produits qui les traversent, il faut placer le rôle antitoxique de leurs produits de sécrétions, rôle sur lequel Brown-Séquard a appelé l'attention. Mais cette question, avons-nous dit, est des plus complexes, beaucoup de points restent à élucider. On sait par exemple que le corps thyroïde relève les échanges et les exagère, qu'il renforce la résistance à la fatigue neuro-musculaire, on ignore cependant s'il agit comme stimulant du système nerveux ou comme antitoxique vis-à-vis des produits engendrés par les muscles fatigués.

La même question se pose à propos des autres glandes et, on peut le dire, de tous les tissus, qui, chacun, possèdent cette propriété antitoxique à des degrés divers.

Les belles découvertes de Behring qui ont servi de point de départ à la sérothérapie n'ont-elles pas montré le rôle antitoxique du sérum sanguin à l'égard des toxines microbiennes, diphtérie, tétanos etc... lorsque l'organisme d'où il était tiré avait été soumis à l'influence de ces poisons ? On peut considérer que dans ces cas les choses se passent comme si l'organisme tout entier réagissait contre le poison en sécrétant et déversant dans le sang et les humeurs une substance active antagoniste, à laquelle on a d'ailleurs donné le nom d'antitoxine.

Des diverses voies par lesquelles l'organisme élimine ses poisons.

Les voies par lesquelles l'économie déverse au dehors ses produits nocifs sont multiples, ce sont : La peau, les poumons, l'intestin, le rein.

Si ces différents organes représentent réellement des portes de sortie pour les poisons, c'est vers eux que l'on doit rechercher ces derniers et l'on doit *a priori* considérer leurs excrétiions comme toxiques. C'est en effet ce que démontre l'expérience.

La sueur est toxique et comme il est facile de le prévoir pour tous ces produits d'élimination, elle est d'autant plus toxique qu'elle se produit dans des conditions qui favorisent l'auto-intoxication. C'est ainsi que M. Arloing a montré que la sueur qui se produit au cours d'un travail musculaire intense est plus toxique que celle qui se produit simplement sous l'action de la chaleur extérieure avec un bain de vapeur par exemple.

Pour Brown-Séquard et d'Arsonval l'air expiré n'est pas seulement nocif parce qu'il contient beaucoup d'acide carbonique, mais surtout parce qu'il contient une substance organique, volatile, toxique analogue aux bases comme les ptomaïnes puisqu'elle est fixée par les acides.

Il est de notion vulgaire que l'intestin est une voie importante pour la dépuration.

On peut même dire que de cette connaissance est né l'usage des purgatifs et même leur abus. Pour le malade

c'est la dépuratation par excellence, c'est la seule visible, palpable, celle qu'il apprécie réellement. De fait l'exonération intestinale des résidus de la digestion joue un rôle très important dans l'équilibre de la santé, mais il ne faudrait pas oublier que l'expérience journalière prouve qu'il en est une autre dont l'organisme ne peut supporter la suppression aussi longtemps sans qu'il se produise des accidents graves. Je veux parler de la dépuratation urinaire.

S'il était besoin de démontrer l'importance de la sécrétion rénale, sa constance chez tous les animaux tant soit peu organisés, les accidents qui se produisent, dès qu'on la supprime expérimentalement ou lorsqu'elle est sérieusement troublée suffiraient à la justifier.

Cette importance n'avait point échappé aux premiers observateurs et de tout temps, depuis Hippocrate, les médecins se sont préoccupés tout au moins des caractères physiques de l'urine.

L'urine est en effet par excellence une sécrétion excrémentitielle, la physiologie aidée de la chimie a montré les liens étroits qui unissent sa constitution à la nutrition générale. Claude Bernard disait d'elle : « Elle représente les détritiques des phénomènes intimes qui se passent dans l'organisme. Il est aussi naturel de juger par sa constitution de la nature des phénomènes nutritifs qu'il le serait de juger de ce qui se passe dans un fourneau par la nature de ses cendres et des produits que laisse échapper sa cheminée ».

La comparaison est pittoresque mais n'est pas complètement exacte. Les phénomènes qui se passent dans la machine humaine sont autrement complexes que ceux

qui se produisent dans la machine industrielle et on ne saurait pour eux se contenter des mêmes explications.

Quand du charbon brûle dans une machine, il se produit une oxydation; les matières azotées, grasses ou hydrocarbonées, introduites dans l'organisme s'oxydent aussi; mais tandis que dans le premier cas, les forces physiques et chimiques règlent seules la nature des décompositions, dans le second cas il intervient un autre facteur, la matière vivante. Celle-ci jouit de propriétés dynamiques actives, c'est elle qui préside aux combinaisons et aux décompositions; et si le terme ultime des réactions est une oxydation, il n'est atteint qu'après une série d'autres réactions intermédiaires, au cours desquelles naissent des corps très instables et qui du fait de leur instabilité échappent à l'analyse du chimiste. Certains de ces corps passent par les émonctoires et en particulier par l'urine ou leur action physiologique bien plus que l'analyse chimique permet de les déceler.

Par l'urine s'élimine la moitié environ de l'eau absorbée, la presque totalité des déchets-azotés provenant de la décomposition des albuminoïdes, une bonne partie des sels, des matières colorantes et odorantes etc...

Toutes ces substances ne sont pas toxiques, beaucoup d'entre elles le sont et ce qui est certain c'est que l'urine prise dans son ensemble est un liquide toxique et que journellement par cette voie une somme importante de poisons est rejetée.

La revue rapide à laquelle nous venons de procéder sur la production des poisons, leur transformation et leur

élimination, montre l'auto-intoxication comme un phénomène fatal, nécessaire même puisqu'il procède de la vie des éléments anatomiques, et qu'il est la marque de leur activité. Nous avons vu d'autre part que la vie de ces éléments anatomiques est compromise, s'il ne se produit une dépuration du milieu intérieur parallèlement à sa viciation. Il en résulte que l'état de santé ne peut être maintenu qu'autant que les diverses fonctions chargées de soustraire l'économie à l'influence des poisons s'exercent normalement; la vie elle-même cesse d'être possible dès que les efforts qu'elles font pour se suppléer l'une l'autre deviennent insuffisants.

Aucune n'est plus importante que la fonction rénale et ne mérite plus d'être étudiée.

TOXICITÉ DE L'URINE

Historique

De tout temps l'urine fut considérée comme toxique, le fait paraissait tellement évident que ce ne fut qu'assez tard, en même temps que la méthode expérimentale prenait droit de cité dans les sciences biologiques qu'on essaya de le démontrer.

Les premiers expérimentateurs furent Vauquelin et Ségalas qui en 1822 injectèrent de l'urine fraîche dans la veine jugulaire de deux chiens qui succombèrent rapidement. Ils conclurent que l'urine fraîche normale pénétrant dans le sang constitue un poison des plus violents. Vivement critiquées ces conclusions ne furent pas immédiatement adoptées ; on reprocha aux expérimentateurs de ne pas avoir filtré l'urine et d'avoir provoqué la mort par embolie.

En répétant les expériences de Vauquelin et Segalas avec des urines fraîches et bien filtrées, Frerichs, Gaspard Courtin obtinrent des résultats absolument négatifs.

La vérité est que les doses qu'ils employèrent étaient insuffisantes.

Muron dans sa thèse sur les infiltrations d'urine en 1872 déclare inoffensive les injections d'urine.

Il introduisait le liquide dans le tissu cellulaire sous-cutané, dans ce cas l'élimination se faisant presque aussi vite que l'absorption sa conclusion, bien qu'erronée, s'explique.

En 1881, MM. Feltz et Ritter firent paraître un mémoire remarquable sur l'urémie expérimentale. Après avoir montré que les injections intra-veineuses d'urine causaient la mort par intoxication et que la théorie mécanique de Traube était insuffisante pour expliquer les manifestations urémiques, ils s'efforcèrent de faire la part des différents éléments de l'urine dans sa toxicité. Ils l'attribuèrent en grande partie aux sels de potasse et en particulier au chlorure de potassium.

Viennent ensuite les travaux de M. le professeur Pouchet 1880, de Bocci 1882, de Schiffer 1883 et ceux de Dupard, Lépine et Guérin 1883 et 1884 et enfin, ceux de M. le professeur Bouchard et ses élèves, qui marquent une étape où l'on doit s'arrêter.

Après avoir démontré que la mort qui survient chez les animaux auxquels on fait des injections intra-veineuses d'urine est due à l'ensemble des poisons de l'urine. M. Bouchard appelle *urotoxie* la dose d'urine qui tue un kilogramme de matière vivante.

Ainsi 40 à 45 centimètres cubes d'après lui représentent généralement une *urotoxie*.

Le coefficient *urotoxique* est constitué par la quantité

d'urotoxies que l'homme fabrique par kilogramme et par 24 heures.

Si un homme du poids de 65 kilogrammes a émis en un jour 1200 cent. cubes d'urine dont 40 centimètres tuent un kilogramme de lapin ; en 24 heures il a émis $\frac{1200}{40}$ soit 30 urotoxies son *coefficient urotoxique* sera $30 \times 65 = 0,460$.

Il résulte de nombreuses expériences que ce coefficient est, en général, de 0,461 et qu'il varie peu à l'état normal.

Le calcul montre qu'un adulte mettrait ainsi un peu plus de deux jours à fabriquer le poison capable de l'intoxiquer lui-même.

Des causes qui font varier la toxicité de l'urine.

Même à l'état normal les conditions qui font varier la toxicité de l'urine sont multiples.

Les urines du sommeil quoique plus denses et plus riches en matières extractives sont à volume égal presque toujours moins toxiques que les urines de la veille. C'est deux à quatre fois moins de poison que l'homme élabore pendant le sommeil par rapport à ce qu'il produit au cours d'un travail cérébral actif. La différence ne consiste pas seulement dans la quantité mais aussi dans la qualité. Les urines du sommeil sont convulsivantes, celles qui correspondent à une période d'exercice musculaire ou intellectuel sont narcotiques. M. Bouchard en faisant cette constatation rappelle une vieille théorie toxique du

sommeil ; celle d'après laquelle l'activité du système nerveux s'accompagnerait de la production d'une substance soporifique, alors que pendant le sommeil, il s'en produirait une jouissant de propriétés convulsivantes, capables de provoquer le réveil.

L'influence du jeûne et de l'alimentation a été mise en évidence par MM. Charrin et Roger sur l'urine des animaux. Lorsqu'on les soumet au jeûne, ou qu'on les nourrit de lait leur toxicité urinaire est abaissée.

MM. Lapicque et Marette qui ont aussi étudié l'influence du régime chez l'homme ont observé qu'une nourriture mixte composée de riz et de lait affaiblit le pouvoir toxique de l'urine tandis que le régime lacté l'augmente d'une manière notable. Ce dernier fait est paradoxal, ils l'ont simplement constaté sans en fournir l'explication. Un repas plus copieux que d'habitude peut entraîner une augmentation notable de la toxicité.

L'exercice musculaire quand il n'est pas poussé jusqu'à la fatigue n'a pas d'influence sur la toxicité (Bouchard, Lapicque, Marette) ; au contraire lorsqu'il est poussé jusqu'à la fatigue il se produit une augmentation du pouvoir toxique de l'urine en même temps que de son pouvoir thermogène (Roger).

Bocci trouve l'urine des hommes jeunes et vigoureux plus active que celle des femmes et des vieillards. L'urine des animaux hibernants serait très peu toxique (Raphaël et Dubois).

Il semble découler de ce qui précède que la toxicité de l'urine soit liée à l'intensité des échanges organiques, et augmente avec eux ; la désassimilation est plus intense, par

exemple avec la fatigue, elle diminue quand les combustions tombent au minimum, comme chez les animaux hibernants.

Dans toutes les circonstances que nous venons d'envisager l'individu est sain ; qu'il devienne malade, alors les conditions changent et il faut ici rappeler ce que nous disions au début.

Il y a lieu de considérer à la fois le poison contenu dans l'organisme et l'appareil chargé de l'y soustraire pour le conduire au dehors.

L'augmentation ou la diminution du poison dans le sang relèvent toujours des causes d'intoxication que nous avons signalées, qu'il s'agisse de l'exagération des processus normaux, de l'élaboration vicieuse de la matière, aboutissant à la production de nouvelles toxines, ou d'une altération des organes chargés de les transformer.

Mais il ne suffit pas que le sang soit toxique pour que l'urine le soit, il faut encore que le filtre rénal laisse passer les poisons.

La comparaison classique du rein à un filtre est tout à fait impropre dans l'espèce ; un bon filtre ne doit laisser passer qu'un liquide clair et limpide, or la principale qualité du rein est d'être avant tout perméable pour une foule d'éléments. Que l'urine soit abondante comme cela se voit au cours du mal de Bright, si elle n'est pas toxique, le rein est insuffisant et ce peut être ainsi que l'ont montré M. le professeur Dieulafoy, MM. Roques et Tessier un moyen d'affirmer un mal de Bright dans des cas où il n'y a pas trace d'albumine. Moins l'urine est toxique

plus le rein est insuffisant, plus les chances d'intoxications sont à craindre, plus imminente est l'urémie. Ce n'est pas le lieu de passer en revue toutes les causes qui peuvent troubler la fonction rénale, il est entendu que nous les visons toutes, qu'elles soient d'ordre anatomique ou réflexe.

Aussi quelle valeur a pour le médecin la connaissance de la toxicité urinaire ? C'est un signe et rien de plus qui comme les autres signes veut être interprété. Pas plus que l'examen du pouls, de la température ou de la respiration fait isolément, il ne permet de poser un diagnostic, mais il fournit des renseignements utiles qui, rapprochés des autres moyens d'investigation, permet de pénétrer d'une manière plus intime les phénomènes de la vie organique et leur perturbation.

Toxicité urinaire dans les affections rénales.

Au cours des néphrites l'urine est peu toxique, MM. Bouchard et Dieulafoy ont pu en injecter des doses énormes surtout lorsqu'elle provient de malades atteints de néphrite intestitielle. La théorie toxique de l'urémie est d'ailleurs admise partout aujourd'hui, et si l'œdème cérébral invoqué par Traube peut expliquer certains accidents il ne peut être considéré comme la cause de ce syndrome.

MM. Teissier et Roques après de nombreuses expériences sur les urines d'albuminuriques considèrent l'étude de la toxicité urinaire comme capable de fournir des renseignements précieux pour le pronostic. Ils ont constaté aussi que la toxicité de certaines urines paraissait

en rapport avec la quantité d'albumine qu'elles contiennent.

On peut penser que si l'urine est peu toxique le sang doit l'être plus que normalement, c'est en effet ce que démontrent des expériences de M. Charrin.

L'eclampsie puerpérale au cours de laquelle on relève des lésions du rein et du foie est aussi le résultat de l'intoxication pour MM. Tarnier et Chambrelent le sang est très toxique alors que l'urine l'est très peu.

Toxicité urinaire dans les affections du foie.

Si l'on se rappelle le rôle important de cet organe dans la destruction des poisons on peut prévoir ce que sera la toxicité de l'urine.

Dans tous les cas où la cellule hépatique est atteinte, ses diverses fonctions, uropoïétiques, biligéniques, glyco-géniques et antitoxiques sont troublées.

L'urée est diminuée et par cela même le volume de l'urine.

L'urobiline remplace les pigments normaux.

Le sucre amené par la veine-porte n'est plus arrêté, il se fait de la glycosurie alimentaire.

Et les poisons qui devraient être détruits par le foie sont rejetés par le rein si toutefois celui-ci n'est pas lui-même altéré.

Aussi peut-on observer une augmentation de la toxicité de l'urine au cours de la cirrhose atrophique, du cancer de la tuberculose hépatique et de certaines variétés

d'ictère alors que le résultat est tout différent quand il s'agit de la cirrhose hypertrophique biliaire de Hanot ou d'une affection curable comme la cirrhose hypertrophique alcoolique de MM. Hanot et Gilbert. Tous ces faits ont été établis par les travaux de M. Roger et ont été confirmés depuis par M. Surmont.

Toxicité urinaire dans les affections mentales et nerveuses.

Certaines maladies nerveuses, certaines formes de la folie ne s'expliquent par aucune lésion anatonique; celles-ci ont jusqu'alors échappé aux investigations. L'idée de leur attribuer comme cause une auto-intoxication de nature particulière est venue à plusieurs pathologistes. Ils avaient d'ailleurs pour justifier cette opinion, la connaissance des folies toxiques, saturnine, alcoolique, morphinique etc, l'étude des névrites qui révèle au premier rang de leur étiologie, l'intoxication exogène ou endogène alcoolique, oxy ou sulfo carbonée, diphtéritique, etc.

Les résultats auxquels sont arrivés les expérimentateurs, Chevalier-Lavaure, Regis, Mairat et Bosc, Voisin et Peron, Brugia et bien d'autres sont des plus intéressants.

La toxicité de l'urine diminue dans la démence sénile et dans les périodes de calme de la folie, elle augmente dans la mélancolie et dans certaines formes de dépression mentale.

Brugia signale un fait remarquable, l'urine des excités serait convulsivante alors que celle des déprimés provoquerait de la somnolence, la paralysie et le coma.

Chez les épileptiques MM. Mairet et Bosc confirmant ce qui avait été déjà énoncé par M. Féré montrent que l'urine qui est émise avant l'attaque est très toxique et très convulsivante, alors qu'elle est hypotoxique ou d'une toxicité normale dans l'intervalle des crises.

Toxicité des urines chez les nourrissons.

La toxicité urinaire chez les nourrissons a été étudiée par MM. Charrin et Riche. Pour ces auteurs, si la toxicité paraît plus faible chez l'enfant, le coefficient urotoxique lorsqu'on tient compte du poids est sensiblement le même que celui de l'adulte.

Nous ne ferons que citer les études faites sur la toxicité de l'urine chez les cancéreux par MM. Richet et Hericourt, Gaudier et Hilt, Duplay et Savoie, celles de Giofredi et Azimo sur un cas de maladie d'Addison. Nous bornerons là nos citations, renvoyant pour plus de détails à notre index bibliographique qui indiquera les ouvrages à consulter.

LA TOXICITÉ DE L'URINE AU COURS DES INFECTIONS.

Au cours des infections et de la scarlatine en particulier il y a une tendance manifeste à l'intoxication. On peut l'attribuer à différentes causes.

- 1° Aux sécrétions des agents pathogènes.
- 2° A l'exagération des putréfactions intestinales.
- 3° A l'excès de la désassimilation.
- 4° Au défaut de transformation ou d'élimination des poisons.

L'existence des produits secrétés par les agents pathogènes, leur action sur l'organisme sont trop connues pour qu'il soit besoin d'insister.

Il n'est pas un agent spécifique bien étudié qui ne puisse être cultivé dans un milieu approprié et ne fabrique sa toxine même en dehors de tout organisme vivant. Il suffit de citer la tuberculine, la malleine et les produits toxiques microbiens du tétanos, de la diphtérie etc. On sait que ces sécrétions sont capables de reproduire les principaux symptômes des maladies, aussi n'est-il pas douteux que les agents spécifiques se multipliant dans l'organisme ne contribuent par leur sécrétion à intoxiquer le malade.

Rien n'est plus fréquent au cours des infections comme les troubles gastro-intestinaux. Il n'est pas en dehors de la température de signe plus caractéristique d'un état infectieux, que la simple constatation de l'état de la langue. Or que traduit l'état saburral, la fétidité de l'haleine, sinon une augmentation des phénomènes putrides qui sont visibles, là où nos moyens d'investigations permettent l'accès, mais qui se devinent aisément, de par les autres symptômes, dans l'estomac et l'intestin. Nous avons vu à propos des auto-intoxications, que de toutes les sources de poison, la putréfaction et les fermentations du tube digestif sont les plus fécondes.

Au moment où la température est élevée, les troubles de la désassimilation, se manifestent par les modifications de la constitution chimique du milieu organique. Diminution de l'alcalinité du sang, augmentation du taux des acides, formique, acétique, lactique et des matières extrac-

tives ont été très nettement constatées et témoignent d'une viciation du chimisme normal, nouvelle source de poison.

A ces diverses causes d'intoxication déjà suffisantes qu'on joigne les troubles d'élimination et de transformation et on aura ainsi réunies les meilleures conditions pour l'accumulation du poison dans l'économie du malade. Aussi dans les infections peut-on constater que le sang est plus toxique que normalement et il est tout naturel de penser que les urines sont hypertoxiques.

La toxicité urinaire dans la pneumonie.

MM. Roger et Gaume ont fait cette étude pour la pneumonie.

Or ils ont vu, contrairement à toute attente, que la toxicité de l'urine va diminuant au fur et à mesure que la maladie progresse ; à la fin de la période d'état elle est deux ou trois fois moindre que normalement. Puis au moment de la défervescence, il se produit une crise urotoxique ; la toxicité devient supérieure à la normale et si dans quelques cas elle la dépasse de peu, parfois elle peut acquérir une valeur double, triple et même quadruple. Cette décharge dure 24 à 48 heures, puis l'urine pendant la convalescence présente une toxicité variable oscillant autour de la normale.

Toxicité urinaire dans la fièvre typhoïde.

Au cours de la fièvre typhoïde M. Ausset a reconnu que la toxicité de l'urine diminue d'au moins des deux

tiers pendant la période d'état ; au moment de la convalescence : elle augmente dans de grandes proportions. (Bouchard).

Toxicité urinaire dans la variole.

MM. Auché et Jonchères ont expérimenté dans la variole.

Dans la variole discrète la toxicité urinaire oscille dans les environs de la normale au stade d'éruption ; elle diminue et quelquefois d'une façon considérable pendant la fièvre de suppuration, elle augmente notablement au moment de la défervescence ; il se produit à ce moment une véritable décharge urotoxique correspondant à une crise urinaire.

Dans les cas où des complications fébriles surviennent au cours de la convalescence, la toxicité urinaire diminue de nouveau, elle augmente au moment de la chute thermique.

Dans la variole hémorrhagique, d'emblée la courbe de la toxicité urinaire baisse, jusqu'à la mort.

Toxicité urinaire dans le paludisme.

MM. Roques et Lemoine ont trouvé que dans le paludisme avant l'accès intermittent la toxicité urinaire est normale ou diminuée, alors qu'après l'accès on arrive à des chiffres très élevés.

A quelles substances attribuer la toxicité de l'urine ?

Les expériences de Prévost et Dumas sur les animaux néphrotomisés, jointes aux résultats de leurs analyses montrèrent que le sang des animaux chez lesquels on supprimait la fonction rénale était plus riche en urée qu'à l'état normal. On en conclut que les phénomènes nerveux observés dans l'urémie étaient dûs à cette substance accumulée dans le sang, ce fut le point de départ de la théorie toxique de Wilson. L'urémie fut considérée comme le résultat d'un empoisonnement par l'urée.

Plus tard Gallois dans sa thèse 1857, Richardson, Friedrichs affirment que l'urée n'est pas toxique. D'après MM. Grehant et Quinquaud la dose mortelle chez le chien est de 9 grammes par kilogramme d'animal, de plus de 6 grammes chez le lapin d'après M. Bouchard.

La théorie de Wilson se trouvait ainsi ruinée. C'est alors que les physiologistes s'attachèrent à la recherche de la substance toxique de l'urine. Disons tout de suite que toutes les tentatives qui ont eu pour but d'attribuer la toxicité à tel ou tel corps sont restées infructueuses et que la méthode n'a donné des résultats utiles que lorsqu'on en revint à l'examen de l'urine totale comme l'avaient fait Vauquelin et Ségalas.

A M. Bouchard revient l'honneur, d'avoir repris cette méthode et d'avoir montré, la part qui revient à chacun des éléments de l'urine.

Un point est absolument établi et aujourd'hui hors de

conteste il n'y a pas un poison mais des poisons de l'urine.

Des recherches de cet auteur il résulte que l'urine renferme sept substances toxiques auxquelles il convient d'en ajouter une huitième, découverte plus récemment par M. Roger.

1° Une substance diurétique mais peu toxiques, l'urée :

2° Une substance convulsivante de nature minérale, la potasse, celle-ci est en même temps un poison cardiaque.

3° Une substance convulsivante de nature organique que le charbon retient et qui est insoluble dans l'alcool.

4° Une substance myotique qui se comporte comme la précédente.

5° Une substance hypothermisante, de nature organique, que l'alcool précipite, qui est entraînée par le charbon, et ne dialyse pas.

6° Une substance narcotique de nature organique que le charbon ne retient pas et que l'alcool dissout.

7° Une substance sialogène, de nature organique sur laquelle nous reviendrons, nos expériences personnelles nous ayant permis à son égard de recueillir certaines particularités.

8° Une substance hyperthermisante étudiée par M. Roger, elle est soluble dans l'alcool et traverse la membrane du dialyseur.

Cette dissociation des éléments toxiques de l'urine nous renseigne bien plus, sur leur pouvoir physiologique que sur leur nature chimique. Aussi est-il intéressant de revenir avec un peu plus de détails sur la question.

L'urée qui représente à elle seule la majeure partie

des matières extractives organiques de l'urine, n'est pas toxique, c'est un diurétique physiologique. La créatinine, l'acide urique pas plus que les matières odorantes ne sont toxiques.

Pour ces différentes substances tout le monde est d'accord.

Il n'est pas de même en ce qui concerne les matières colorantes.

Thudicum leur attribue une grande activité. M. Bouchard constate que si on décolore l'urine par le charbon sa toxicité est notablement diminuée. MM. Mairét et Bosc reprenant le problème dans un autre sens, séparent les matières colorantes les redissolvent et les injectent, ils constatent que les phénomènes observés sont analogues à ceux que produit la totalité de l'urine, ils concluent comme Thudicum.

Mais d'autre part, M. Marette a établi qu'il n'y a aucun rapport entre la toxicité et la coloration de l'urine. En employant la dialyse, M. Roger voit que les matières colorantes traversent le dialyseur et pourtant les poisons les plus actifs restent sur la membrane alors que ceux qui passent avec les matières colorantes le sont très peu.

Il est probable que M. Bouchard comme MM. Mairét et Bosc en décolorant l'urine par le charbon n'entraînent pas seulement les matières colorantes mais avec elles quelques substances énergiques.

Il est admis par tout le monde que la potasse est toxique.

En 24 heures un homme élimine de 2 gr. 50 à 3 gr. de potasse comptée en chlorure. Or ce sel est toxique chez

le lapin à la dose de 0 gr. 18 centigr. par kilogr. d'animal. En supposant que toute la potasse soit éliminée sous sa forme la plus toxique c'est-à-dire à l'état de chlorure elle ne représenterait guère que 45 0/0 de la toxicité totale de l'urine. Si d'autre part on précipite la potasse par l'acide tartrique on ne fait pas perdre à l'urine plus de 55 0/0 de sa toxicité bien que le précipité de tartrate entraîne avec lui d'autres substances toxiques.

On ne peut donc malgré leur importance adopter les conclusions de Feltz et Ritter qui attribuent à la potasse presque toute l'action nocive de l'urine. Mais le fait le plus curieux résulte des conclusions de MM. Lapicque et Marette, conclusions appuyées par des expériences fort bien conduites et des analyses quantitatives nombreuses.

Il n'y a aucune relation directe entre la toxicité de l'urine et sa densité, son acidité, sa richesse en urée, sa teneur en azote total, sa coloration, les cendres et les acides sulfo-conjugués.

En résumé l'action toxique des urines doit être attribuée à trois principaux groupes de corps :

1° Les principes salins parmi lesquels les sels de potasse ;

2° Les principes extractifs organiques cristallisables ou dialysables comprenant les matières colorantes et diverses ptomaïnes et leucomaïnes ;

3° Les principes extractifs non cristallisables et difficilement dialysables, de beaucoup les plus dangereux mais aussi les moins connus.

Les matières organiques cristallisables les plus nocives sont les xanthines et paraxanthines, les oxalates, les sels

ammoniacaux, les petites quantités de ptomaïnes et de leucomaïnes que MM. G. Pouchet, A. Gautier et C. Bouchardat ont retrouvé dans toutes les urines normales.

La créatinine, nous l'avons vu, est peu toxique ; l'urée, l'acide urique, l'acide hippurique, la tyrosine, la taurine paraissent presque sans action.

A ces produits dialysables il faut joindre les matières colorantes, qui si elles n'ont pas une action aussi nocive que leur accordent certains auteurs, doivent néanmoins être considérées comme assez toxiques.

C'est parmi les matières non dialysables que se trouvent les plus dangereuses. Très actives à faibles doses, elles agissent à peu près comme les venins des serpents. Elles sont constituées par des corps mal connus, auxquels on donne le nom de toxine qui ne préjuge rien sur la nature de leur fonction chimique. Leur composition généralement complexe est intermédiaire entre celle des alcaloïdes et celle des matières albuminoïdes. Souvent elles jouissent d'un pouvoir diastasique (A. Gautier).

C'est surtout au cours des maladies infectieuses que ces toxines jouent un grand rôle.

On sait aujourd'hui que c'est surtout par les produits spécifiques solubles qu'ils secrètent que les microbes pathogènes occasionnent l'ensemble des troubles qui caractérisent la maladie correspondante.

La démonstration expérimentale en a été fournie par M. Charrin en 1887, qui a montré que si l'on injecte chez le lapin des cultures de bacille pyocyanique préalablement stérilisées par le filtre ou la chaleur, on reproduit chez cet animal tous les troubles que l'on observe, lorsqu'on

inocule avec prudence et directement le virus lui-même, riche en bacilles vivants.

M. Bouchard a rendu la démonstration plus éclatante en montrant que l'urine des animaux atteints de la maladie pyocyannique (urine dans laquelle on s'est assuré qu'il n'existe aucun microbe) reproduit chez les animaux auxquels on l'injecte, l'ensemble des symptômes caractéristiques de cette même affection. Il mettait ainsi en évidence deux points importants, le premier que le poison chimique circule dans l'organisme et que sa présence suffit à l'exclusion des éléments figurés et vivants pour faire éclater les troubles qu'occasionnerait le microbe lui-même, le second est la démonstration évidente du passage des toxines par le rein.

Le fait du passage des toxines dans l'urine avait déjà été mis en évidence par le même auteur à propos du choléra. MM. Roux et Yersin apportèrent une nouvelle preuve en provoquant des phénomènes paralytiques chez un chien auquel ils injectèrent l'urine d'un enfant atteint de diphtérie.

Ainsi se trouvait définitivement établi que le rein élimine en quantité notables, non seulement les matières toxiques dues au fonctionnement normal ou anormal des organes, mais les produits d'origine pathologique et en particulier les matières toxiques et microbiennes.

Au cours de la scarlatine, se produit-il des toxines ?

Cela est probable et même certain car on ne conçoit guère aujourd'hui une infection sans intoxication ; l'agent spécifique qui la produirait n'est cependant pas connu.

M. Griffiths a décrit une ptomaïne qu'il a isolé des uri-

nes des scarlatineux et que l'on ne trouverait pas dans les urines normales, cela serait déjà un indice de sa spécificité. Quoiqu'il en soit, ce n'est pas l'étude de cette toxine que nous avons entrepris mais celle des variations de la toxicité totale de l'urine qui comprend forcément celle de la toxine.

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

La méthode employée par M. Bouchard consiste à injecter l'urine directement dans les veines. C'est la méthode qui a été suivie depuis par tous les expérimentateurs, c'est celle que nous avons adoptée nous-même.

L'animal de choix est le lapin.

La première objection qui se présente concerne l'action mécanique de la masse liquide injectée, s'il était besoin d'y répondre au moment où M. Bouchard faisait ces expériences, les nombreuses injections intra-veineuses de solution salée qui se sont faites, depuis, dans un but thérapeutique, nous en dispense aujourd'hui.

Rappelons cependant qu'il ne saurait en être de même avec l'eau distillée qui, d'après MM. Bosc et Wedel (*Soc. de Biol.* 13 juin 1896), tue à la dose de 25 à 30 centimètres cubes par kilogrammes d'animal. Elle agit en dissolvant l'hémoglobine et en détruisant le globule. L'urine au contraire ne détruit pas le globule, on a même pu se servir de ce liquide pour le conserver dans les cas où l'on s'est proposé de l'étudier sous le champ du microscope.

MM. Joffroy et Serveaux dans un travail paru dans les *Archiv. de Med. Expér.* ont bien discuté les conditions nécessaires à une bonne expérimentation. Pour eux, *l'équivalent toxique* d'un corps est la quantité de matière toxique qui, contenue *entièrement à un moment donné* dans le sang d'un animal, tue *fatalement* un kilogramme de matière vivante.

Ils font une distinction entre la toxicité *expérimentale* et la toxicité *vraie*.

L'équivalent toxique expérimental est la quantité de matière toxique qu'on peut injecter pour amener la mort d'un kilogr. d'animal, lorsqu'on continue l'injection jusqu'au moment de la mort constatée par la dernière inspiration. L'équivalent toxique vrai est la quantité de matière toxique qui est nécessaire et suffisante pour amener par elle-même la mort d'un kilogramme d'animal dans un court délai.

Il est évident que dans la majeure partie des cas on doit se contenter de la toxicité expérimentale, l'essentiel est de se placer dans les conditions qui permettent de se rapprocher le plus possible de la toxicité vraie.

Il faut faire l'injection le plus lentement possible pour que le poison puisse agir sur l'organisme d'une façon aussi complète que possible mais il y a une limite à cette lenteur, car il faut avoir terminé l'injection avant qu'il ait pu se produire une excrétion ou une transformation notable du poison.

Il est certain qu'on ne peut compter dans une expérience physiologique sur la rigueur mathématique, du fait même du réactif vivant, plus ou moins impressionnable et

résistant. Malgré cela les expériences montrent qu'en prenant certaines précautions on obtient des résultats très comparables.

La vitesse, la régularité de l'injection, la pression, la température, sont autant de facteurs dont il importe de tenir compte ; mais il semble résulter des observations de MM. Joffroy et Serveaux que c'est la vitesse qui offre le plus d'intérêt. Le fait est que c'est grâce à elle que l'on doit pouvoir, dans le même temps, apporter la même quantité de poison. Cette vitesse dans toutes les expériences comparatives doit être la même.

Cela est vrai lorsqu'il s'agit de déterminer la toxicité d'un corps connu, toujours le même dont on peut, à son gré, régler la dilution, cela serait vrai pour l'urine si on employait la même urine à faire deux expériences comparatives, mais il nous paraît absolument illusoire d'opérer avec la même vitesse quand on se propose de comparer deux liquides dont l'un tue un kilogramme d'animal avec 20 cent. cubes tandis qu'il faut employer pour l'autre 80 cent. cubes ; puisque dans un cas on introduit dans le même temps quatre fois plus de poison.

Or au cours de la scarlatine les modifications aussi bien du volume de l'urine que de la quantité du poison rejeté sont considérables, la toxicité pouvant varier de 15 à 80 kilogrammes et la dilution de 900 centim. cubes à 3 litres sans qu'il y ait nécessairement un rapport entre le volume de l'urine et sa toxicité totale.

Pouvions-nous dans ce cas adopter une vitesse uniforme ? Nous ne le croyons pas ; nous nous exposions si la vitesse était trop grande avec une urine très toxique

à dépasser beaucoup la dose nécessaire; adoptant une vitesse trop petite le résultat eut été le même car l'élimination se fut faite au fur et à mesure de l'injection.

Dans cet état de chose nous avons songé à concentrer l'urine, nous pouvions le faire à feu nu, on sait que le chiffre de la toxicité n'est pas changé par cette opération. Quelques expériences comparatives nous y firent bientôt renoncer, s'il n'y a pas de grandes modifications sur la toxicité, les symptômes de l'intoxication ne sont plus du tout les mêmes. La chaleur diminue l'action sur la pupille, elle augmente considérablement le pouvoir sialogène et les phénomènes convulsifs.

MM. Lapique et Marette ont adopté une méthode que nous aurions très volontiers suivie si les conditions matérielles où nous nous trouvions s'y étaient facilement prêtées. Ils réduisent à basse température une partie aliquote de l'urine, le quart par exemple à un volume donné, toujours le même, ils ont ainsi l'avantage d'avoir sous un volume réduit le quart de la totalité des poisons.

Ces différentes raisons nous ont décidé à suivre simplement la méthode de M. Bouchard, qui consiste à injecter l'urine en nature.

Nous avons pris pour règle au début de l'injection au moins pour les 40 premiers cent. cubes de ne jamais dépasser la vitesse de 4 centim. cubes par minute nous laissant ensuite guider pour maintenir cette vitesse ou l'augmenter sur la présence ou l'absence des symptômes toxiques.

Les animaux sur lesquels nous opérions avaient un

poids variant de 1600 grammes à 2 kilogrammes 500; les poids extrêmes étaient l'exception.

Il est évident que si les différences eussent été plus grandes, il eût fallu encore en tenir compte dans la vitesse, et augmenter celle-ci proportionnellement au poids des animaux sans que toutefois les proportions de l'accélération puissent être mathématiques car la résistance des animaux est loin d'être rigoureusement dans le rapport de leur poids. C'est pour éviter ces chances d'erreur que le poids de nos animaux a toujours oscillé autour de deux kilogrammes.

L'urine était portée à 38° bien filtrée. L'appareil avec lequel nous avons fait l'injection est celui de M. Roger qui permet d'exercer la pression à la surface du liquide à injecter, par l'intermédiaire de la force élastique de l'air comprimé par une poire de caoutchouc tenue dans la main gauche. La main droite restant libre pour noter tout ce qu'on observe au cours de l'expérience. Dans ces conditions, le jet de liquide qui sort par l'aiguille est aussi régulier que possible ainsi qu'on peut s'en assurer, lorsqu'avant de l'introduire dans la veine on met l'appareil en marche pour en chasser les bulles d'air contenues dans les tuyaux de communication et l'aiguille.

On a depuis quelques années attiré l'attention sur le pouvoir coagulant des urines. M. le professeur Richet avait signalé le fait pour les urines des cancéreux; plus récemment M. Guilhon, thèse de Bordeaux 1896, distingue entre le coefficient uro-coagulant et le coefficient urotoxique de l'urine attribuant même au premier une prédominance sur le second. Les expériences de cet auteur

ont porté sur des malades atteints de cancer et de phlébite dans ces conditions l'urine coagule le sang, il est arrivé aux mêmes conclusions pour certaines urines normales. Nous ne pouvions ne pas tenir compte de ce fait et régulièrement après les quelques minutes qui suivent la mort constatée par la dernière inspiration, nous avons ouvert le thorax et l'abdomen des animaux. Presque toujours le cœur continuait à battre quelques minutes, et jamais soit dans le cœur, soit dans les gros vaisseaux nous n'avons relevé trace de la moindre coagulation, nous pouvons au contraire avancer que du fait sans doute de sa dilution par l'urine, le sang paraît beaucoup plus fluide qu'à l'état normal.

Les urines de 24 heures étaient recueillies de 10 heures du matin au lendemain 10 heures. Sur les conseils de M. Roger nous ajoutons au fond du bocal quelques centigrammes de naphтол ; lui-même s'était assuré à plusieurs reprises à l'occasion de recherches du même genre que cette adjonction ne modifiait pas la toxicité.

Ce moyen nous donnait l'avantage d'obtenir des urines sinon aseptiques, au moins à l'abri de la fermentation ammoniacale. Si l'on ne prend pas cette précaution, cette fermentation se produit presque infailliblement au moment de la crise polyurique qui coïncide assez souvent avec la crise urotoxique, à tel point, qu'avant de nous servir du naphтол, nous doutions de certains résultats que nous étions volontiers tenté d'attribuer à l'ammoniaque plutôt qu'aux autres poisons de l'urine. Ce n'est qu'après nous être mis à l'abri de cette cause d'erreur que nous avons pu juger en toute sécurité.

Nous avons pris à différentes reprises la température des animaux avant et après l'expérience, toujours nous l'avons trouvée abaissée.

Pour calculer le nombre d'urotoxies que représentaient les urines de 24 heures, nous opérions ainsi. Soit P le poids du lapin, N le nombre de centimètres cubes nécessaires pour le tuer, le nombre de centimètres cubes pour tuer un kilogramme sera $\frac{N \times 1000}{P} = n$. n représente une urotoxie.

Soit V le volume de l'urine émis en 24 heures, T la toxicité totale, $T = \frac{V}{n}$

On peut remarquer que nous n'avons pas tenu compte dans nos calculs des fractions de kilogramme ; on ne peut d'ailleurs, lorsqu'on se sert d'un réactif physiologique, avoir la prétention d'atteindre une précision rigoureusement mathématique. Nous pensons toutefois qu'étant donné les précautions et le soin que nous avons apporté à nos expériences les chiffres que nous donnons peuvent être acceptés comme des moyennes se rapprochant très sensiblement de la vérité. La méthode adoptée pour une expérience, a d'ailleurs été rigoureusement suivie pour toutes les autres ce qui fait que toutes sont comparables entre elles. C'est là, croyons-nous, le fait important.

Il ne nous était pas possible de peser nos malades tous les jours, aussi leur poids indiqué en tête de chaque observation n'est-il qu'une moyenne.

Le régime auquel ils étaient soumis était le régime lacté jusqu'au quinzième jour, à partir de ce moment, à moins

de complications le régime mixte était substitué au régime lacté :

Nous avons vu d'après le consciencieux travail de MM. Lapicque et Marette qu'il y a aucune relation constante entre la toxicité et les divers éléments de l'urine, volume, densité, urée, azote total, acidité, cendres, acides sulfo-conjugués et matières colorantes, aussi nous sommes nous dispensé de doser tous ces éléments qui n'ont pas au point de vue toxique l'importance qu'on leur attribuait autrefois. Nous nous sommes borné à prendre la densité et à doser l'urée, nous avons fait aussi quelques dosages de chlorure et de phosphate mais en trop petit nombre pour les rapporter ici. L'urologie dans la scarlatine a du reste fait objet d'une thèse de Paris (Pau 1894), où l'on trouvera tous les renseignements se rapportant aux principaux caractères physiques et chimiques de l'urine. Les constatations que nous avons faites concordent le plus souvent avec les résultats connus.

Dans la scarlatine normale à la période d'état les urines sont rares, s'abaissant parfois au dessous de 200 centimètres cubes. Elles sont denses acides foncées en couleur. L'urée est augmentée lorsqu'on ne considère que ce qui se rapporte au litre d'urine, la quantité au contraire est diminuée si on la rapporte à 24 heures. Cela seulement lorsque l'urine est peu abondante ; les sédiments d'urates sont très abondants et parfois forment au fond du vase une épaisseur de plusieurs centimètres. Par contre le chlore et le phosphore sont fortement diminués. Au début de la convalescence, l'urine augmente de quantité

et atteint 2 litres 500 et 3 litres. La densité et son acidité diminuent au point qu'elle devient presque neutre. L'urée monte brusquement à 45 et 50 grammes ; les chlorures de 1 gramme ou 3 grammes à 4 grammes ; l'acide phosphorique de 0 gr.50 centigrammes à 2 gr.50 et 3 grammes. L'albuminurie précoce dure rarement plus de trois à quatre jours.

Toutes les scarlatines que nous avons observé sont des scarlatines normales d'intensité moyenne, nous n'avons jamais eu l'occasion tant qu'ont duré nos expériences de voir des complications graves.

Nous avons pu combler cette lacune grâce à une observation prise par M. Roger lui-même et qui se rapporte à un cas particulièrement grave.

Pour être complet il eut fallu voir la toxicité aux différentes phases décrites par les auteurs incubation, invasion, éruption, desquamation.

Il est facile de comprendre qu'il est impossible de songer à faire ce travail pendant la période d'incubation.

La période d'invasion est si brusque et si courte qu'on ne l'observe jamais à l'hôpital, il faudrait des circonstances exceptionnellement favorables que nous n'avons pas rencontré.

C'est généralement vers le quatrième ou le cinquième jour qui suit le début de la maladie, que les malades se présentent à l'hôpital et qu'il nous a été donné de les observer, c'est-à-dire en pleine éruption.

Nous avons commencé par quelques expériences préparatoires au cours desquelles nous avons fait des constatations que nous rapportons en passant. Nous avons

cherché à déterminer comparativement la toxicité de l'urine simplement filtrée à l'urine chauffée et évaporée de moitié. Nous avons reconnu au cours de quatre expériences qui se trouvent décrites à la suite de celles qui se rapportent aux observations de malades que la chaleur augmente considérablement le pouvoir sialogène de l'urine. Bien avant qu'on ait introduit la dose toxique, pas même la moitié, une abondante salive s'écoule de la bouche du lapin en même temps que se produit un peu de larmolement. La même urine filtrée mais non chauffée ne produit rien ou presque rien jusqu'à la mort.

Il semble également, mais nos expériences sont trop peu nombreuses pour être démonstratives à cet égard que la chaleur augmente le pouvoir convulsivant en même temps qu'elle diminue le pouvoir myotique ; ce dernier point mis en évidence par Lapicque et Maretté.

Nous ne ferons figurer dans ce travail que les expériences qui se rapportent à cinq malades et qui peuvent former des séries. Quatre appartiennent à des scarlatines de moyenne intensité, ce sont celles que nous avons observé ; la cinquième se rapporte à un cas très-grave et a été déjà publiée par M. Roger dans la *Presse médicale*, 1896.

Nous avons pensé que notre travail gagnerait en clarté en l'exposant sous forme de tableau et de tracé qui résument l'observation entière. Le détail des observations et des expériences est reporté à la fin où l'on pourra les consulter.

Un simple coup d'œil jeté sur ces tracés permet déjà de tirer des conclusions que nous exposerons de suite ;

nous y joindrons en même temps les conclusions qui relèvent de l'examen du détail des expériences en ce qui concerne la nature des symptômes de l'intoxication aux différentes périodes de la maladie.

Dans le chapitre suivant nous analyserons de plus près ces conclusions nous efforçant d'en tirer les enseignements qu'elles comportent. Les graphiques donnant des idées nettes sur les résultats des expériences nous dispenseront de retracer dans de grands détails.

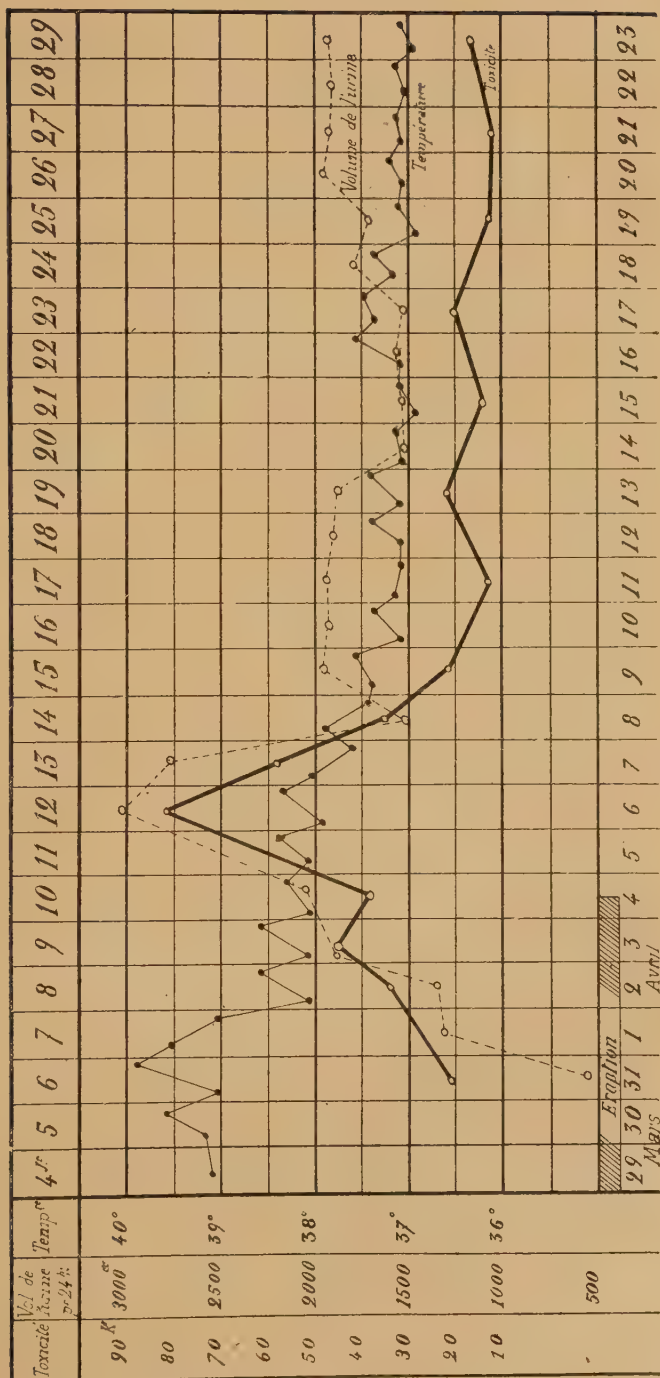
TABLEAUX ET TRACÉS GRAPHIQUES RÉSUMANT LES OBSERVATIONS ET LES RÉSULTATS EXPÉ- RIMENTAUX.

Observation 1

Maurice L... (femme), 22 ans.

Poids 68 kilogr. Toxicité normale 31 kilogr.

Date	Jour de la maladie	Températ.		Volume	Densité	Toxicité
		Matin	Soir			
31 mars	6 ^e jour	39,	39,9	600	1.030	20 kil.
1 ^{er} avril	7 ^e »	39,6	39,	1 litre 300	1.028	32 »
2 »	8 ^e »	38,2	38,7	1 » 400	1.028	34 »
3 »	9 ^e »	38,2	38,4	1 » 900	1.027	44 »
4 »	10 ^e »	37,9	38,4	2 » 100	1.018	39 »
5 »	11 ^e »	37,9	38,4	3 »	1.018	82 »
6 »	12 ^e »	38,2	37,6	2 » 500	1.017	50 »
7 »	13 ^e »	37,8	37,4	1 » 500	1.023	35 »
8 »	14 ^e »	37,3	37,6	1 » 900	1.020	24 »
9 »	15 ^e »	37,2	37,4	1 » 850	1.020	
10 »	16 ^e »	37,3	37,2	1 » 850	1.019	12 »
11 »	17 ^e »	37,1	37,4	1 » 800	1.017	
12 »	18 ^e »	37,1	37,4	1 » 800	1.018	22 »
13 »	19 ^e »	37,	37,2	1 » 500	1.018	
14 »	20 ^e »	36,9	37,2	1 » 500	1.018	17 »
15 »	21 ^e »	37,2	37,6	1 » 550	1.017	
16 »	22 ^e »	37,2	37,6	1 » 450	1.019	20 »
17 »	23 ^e »	37,4	37,4	1 » 750	1.018	
18 »	24 ^e »	37,2	37,4	1 » 650	1.013	12 »
19 »	25 ^e »	36,9	37,3	1 » 900	1.010	
20 »	26 ^e »	37,2	37,3	1 » 800	1.012	12 »
21 »	27 ^e »	37,2	37,4	1 » 800	1.010	
22 »	28 ^e »	37,2	37,3	1 » 900	1.010	20 »

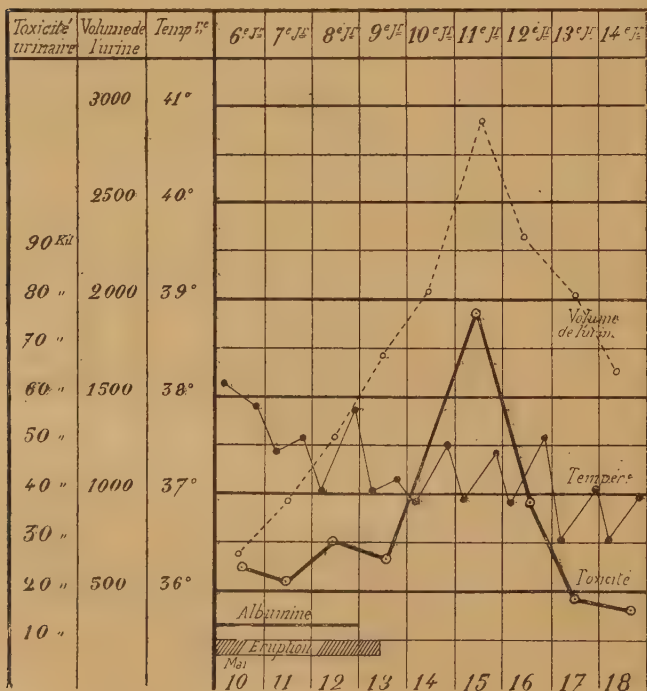


Observation II

Louis D..., 18 ans.

Poids 60 kilogr. Toxicité normale 27 kilogr.

Date	Jour de la maladie	Températ.		Volume	Densité	Toxicité
		Matin	Soir			
10 mai	6 ^e jour (alb.)	38,3	37,9	650 cc.	1.032	25 kil.
11 »	7 ^e » »	37,4	37,6	920	1.025	23 »
12 »	8 ^e » »	37,3	37,3	1 litre 300	1.028	30 »
13 »	9 ^e » »	37,	37,4	1 » 700	1.047	26 »
14 »	10 ^e »	36,9	37,5	2 » 200	1.020	33 »
15 »	11 ^e »	36,9	37,4	2 » 800	1.025	79 »
16 »	12 ^e »	36,8	37,6	2 » 300	1.015	39 »
17 »	13 ^e »	36,5	37,1	2 » 100	1.013	19 »
18 »	14 ^e »	36,5	37,	1 » 700	1.020	15 »

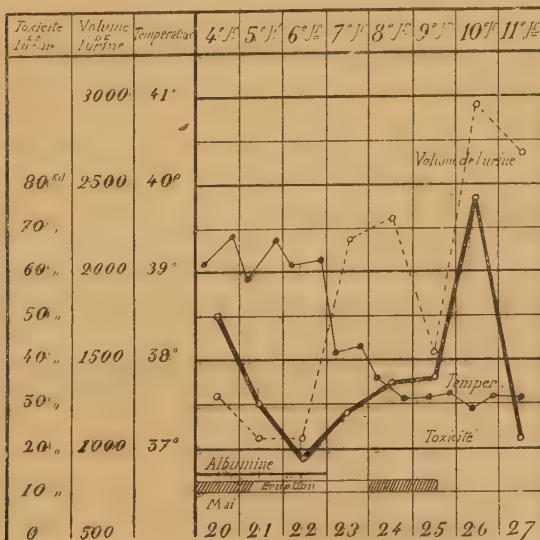


Observation III

Gabriel A.... pavillon 4, n° 8.

17 ans. Poids 60 kilogr. Toxicité normale 27 kilogr.

Date	Jour de la maladie	Températ.		Volume de l'urine	Densité	Toxicité
		Matin	Soir			
20 mai	4 ^e jour (alb.)	39,2	39,8	1 litre 300	1.039	50 kil.
21 »	5 ^e » »	38,9	39,4	1 » 100	1.038	30 »
22 »	6 ^e » »	39,2	39,3	1 » 100	1.032	19 »
23 »	7 ^e » »	38,	38,2	2 » 200	1.019	29 »
24 »	8 ^e » »	37,7	37,5	2 » 300	1.018	33 »
25 »	9 ^e » »	37,5	37,5	1 » 500	1.022	35 »
26 »	10 ^e » »	37,4	37,6	2 » 800	1.020	77 »
27 »	11 ^e » »	37,5	37,	2 » 500	1.018	22 »

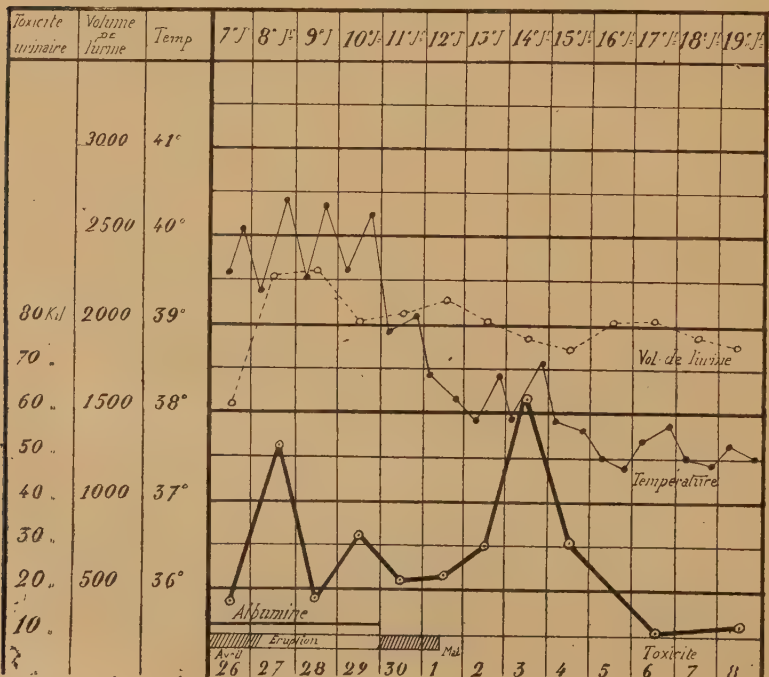


Observation IV

Henri C..., 26 ans. Pavillon 4, n° 11.

Poids 62 kilogr. Toxicité normale 28 kilogr.

Date	Jour de la maladie	Températ.		Volume de l'urine	Densité	Toxicité
		Matin	Soir			
26 avril	7 ^e jour (alb.)	39,7	40,3	1 litre 600	1.020	20 kil.
27 »	8 ^e » »	39,4	40,4	2 » 250	1.017	54 »
28 »	9 ^e » »	39,5	40,5	2 » 250	1.016	19 »
29 »	10 ^e » »	39,7	40,3	2 »	1.017	35 »
30 »	11 ^e » »	38,9	39,2	2 » 100	1.016	22 »
1 ^{er} mai	12 ^e » »	38,4	38,2	2 » 200	1.015	24 »
2 »	13 ^e » »	37,3	38,4	2 »	1.016	30 »
3 »	14 ^e » »	37,9	38,5	1 » 850	1.017	65 »
4 »	15 ^e » »	38,	38,6	1 » 800	1.019	30 »
5 »	16 ^e » »	37,6	37,6	2 »	1.017	»
6 »	17 ^e » »	37,5	37,4	2 »	1.015	15 »
7 »	18 ^e » »	37,7	37,7	1 » 800	1.015	»
8 »	19 ^e » »	37,5	37,4	1 » 700	1.018	16 »

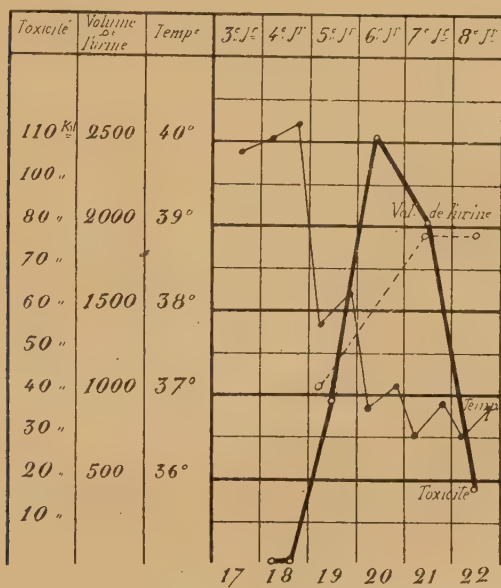


Observation V

Due à M. Roger.

Jeune homme de 15 ans.

Date	Jour de la maladie	Températ.		Volume de l'urine	Toxicité
		Matin	Soir		
19 juin	4 ^e jour	37,8	38,4	1100 cc. (12 h.).	43 kil. 137
20 »	5 ^e »	36,7	37,2	1900 » »	112 » 426
21 »	6 ^e »	36,6	37,	2000 » »	81 » 790
22 »	7 ^e »	36,9	37,1	2000 » »	18 » 345



RÉSUMÉ DES RÉSULTATS FOURNIS PAR LES EXPÉRIENCES.

Au cours de la scarlatine dans la période fébrile, la toxicité relative de l'urine est élevée; la toxicité absolue est le plus souvent supérieure à la normale elle lui est parfois inférieure.

Les urines de la période fébrile sont convulsivantes, elles peuvent provoquer du larmolement et de la salivation.

La chaleur exalte considérablement ce pouvoir sialogène.

Il n'y a pas de rapport absolu entre le volume de l'urine et la toxicité totale.

Au moment où la température baisse, alors que le mouvement de descente de la courbe thermique est franchement ébauché, on observe une crise urotoxique brusque et de courte durée. Elle coïncide souvent avec la crise urinaire, mais celle-ci dure beaucoup plus longtemps.

La crise urotoxique se fait en une ou deux fois et ne se répartit que sur quelques jours.

Dans la période qui coïncide avec le début de la crise les urines sont convulsivantes, dans la dernière phase elles sont plutôt dyspnéisantes et narcotiques.

Après la crise les urines deviennent rapidement hypotoxiques; elles gardent ce caractère longtemps pendant la convalescence.

Lorsque les urines sont albumineuses outre les phénomènes convulsifs ordinaires il est commun d'observer de grands mouvements de l'intestin qui sont suivis de diarrhée parfois sanguinolente.

Toutes les fois que la température a été prise elle a été trouvée abaissée.

Ces conclusions sont comparables à celles auxquelles sont arrivés MM. Roger et Gaume dans la pneumonie, ainsi que MM. Auché et Jonchères dans la variole, au moins sur un point qui est celui-ci.

La crise urotoxique suit l'abaissement de la température et la diminution des symptômes morbides ; elle ne les précède pas.

ANALYSE ET DISCUSSION DES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Avant toute discussion nous ferons observer que tous les raisonnements qui vont suivre ont comme base les chiffres adoptés par M. Bouchard. Nous avons évalué la toxicité normale en admettant comme coefficient urotoxique normal chez nos malades 0,461.

Ce qui veut dire qu'à l'état normal chaque kilogramme de nos malades, s'ils étaient bien portants, fabriquerait une quantité de poison capable de tuer 0 kil. 461 gr. de matière vivante.

Nous avons très sensiblement suivi la même méthode que M. Bouchard, en sorte que nous pensons que nos résultats sont très comparables aux siens. Il ne faut toutefois pas ignorer que quelques auteurs, notamment MM. Mairet et Bosc, MM. Lapique et Marette en faisant les injections plus lentement ont trouvé une toxicité normale plus faible.

Caractères des urines dans la période fébrile.

Au début de la scarlatine les urines sont rares elles peuvent même manquer totalement comme on peut le remarquer dans l'observation V.

La toxicité relative est toujours élevée.

La toxicité absolue s'élève presque toujours avec le volume de l'urine.

La toxicité relative est d'autant plus élevée que le nombre de centimètres cubes employés pour tuer un kilogramme d'animal est plus petit. Au point de vue de la toxicité absolue, si nous réunissons toutes les journées de maladie de nos cinq observations, comprises dans la période fébrile, soit 31,

Nous voyons que la toxicité a été :

Au-dessous de la normale, 9 fois.

Autour de la normale, 2 fois.

Au-dessus de la normale, 20 fois.

L'hypertoxicité est donc la règle, le contraire l'exception. Ceci s'explique parfaitement puisque le milieu humoral est lui-même hypertoxique. Cependant, dans près d'un tiers des cas que nous avons observé, l'hypotoxicité se voit. Il est même probable qu'elle est encore plus fréquente tout à fait au début puisque les urines sont plus rares.

Une explication qui satisfasse l'esprit est moins simple à concevoir pour cette catégorie.

Diverses hypothèses peuvent être émises :

1° Le poison serait-il variable dans ses caractères physiques et chimiques, capable de traverser le rein ou d'être retenu dans le sang suivant qu'il est plus ou moins dialysable ?

2° La fréquence de l'albuminurie n'indiquerait-elle pas une lésion rénale ?

3° Ne faut-il pas surtout incriminer les troubles réflexes circulatoires et nerveux qui gênent l'émonction rénale ?

Si nous revenons sur chacune de ses hypothèses, nous voyons qu'il n'est pas inadmissible que le poison contenu dans le sang soit de nature colloïde, il peut appartenir à ce groupe si nombreux des dérivés albuminoïdes, corps si instables dans leur constitution moléculaire que l'étude chimique en est presque impossible. On possède des réactifs qui les précipite tous ; quand il s'agit de les isoler, on y parvient dans une certaine mesure par la dialyse, la chaleur, la précipitation par les acides, l'alcool, les solutions salines, mais leur constitution chimique est tellement précaire qu'il est facile de concevoir que pour peu que leurs caractères soient modifiés dans un sens défavorable à l'élimination, le poison ne passera pas.

Dans la scarlatine, à la période d'état, l'albuminurie est fréquente, mais de courte durée. On peut se demander :

Si cette albuminurie implique forcément une lésion rénale.

Si l'albumine trouvée dans l'urine ne serait pas le poison lui-même, éliminé sous forme de matières albuminoïdes.

Ou s'il n'y aurait pas à la fois élimination de toxalbumine en même temps que lésion irritative du rein trouvant précisément sa cause dans le passage du poison.

Il n'entre certes pas dans notre esprit de contester un fait aussi évident que l'action nocive des poisons scarlatineux sur le rein ; on nous permettra toutefois d'exposer les quelques réflexions que nous ont suggéré à ce sujet nos observations.

Les urines albumineuses présentent des propriétés physiologiques spéciales, elles sont parfois très convulsivantes, et occasionnent outre les convulsions observées dans

les autres cas, des mouvements intestinaux plus ou moins violents suivis de diarrhée; ces symptômes nous ne les avons pas observé avec les urines non albumineuses.

Si l'on considère que ces albuminuries précoces sont presque toujours de très courte durée, trois à cinq jours, qu'elles disparaissent avant les grandes crises urinaires et urotoxiques qui surviennent presque immédiatement après leur disparition. Si l'on tient compte de ce fait que la nature des albuminoïdes n'est pas la même que celle des Brightiques; celle du mal de Bright ou des néphrites aiguës étant constituées par de la sérine, alors que dans la scarlatine, ce sont surtout des globulines qui s'y trouvent. Il ne nous paraît pas impossible d'admettre que ces albuminoïdes provenant sans doute des transformations protéiques des éléments du sang ne soient des toxalbumines; forme spéciale sous laquelle à un moment donné peut s'éliminer le poison. Que sous l'influence du passage du poison, il se produise en même temps ou dans la suite une albuminurie franchement rénale, le fait est naturel et s'explique aussi bien qu'une albuminurie consécutive à l'élimination de poisons minéraux comme le phosphore ou l'antimoine mais il n'exclut pas l'hypothèse que nous émettons. C'est à dire du poison traversant le rein sous forme d'albuminoïde.

Celle-ci, capable ou non d'être rejetée suivant la nature physique et chimique qu'elle subit au cours de ses transformations.

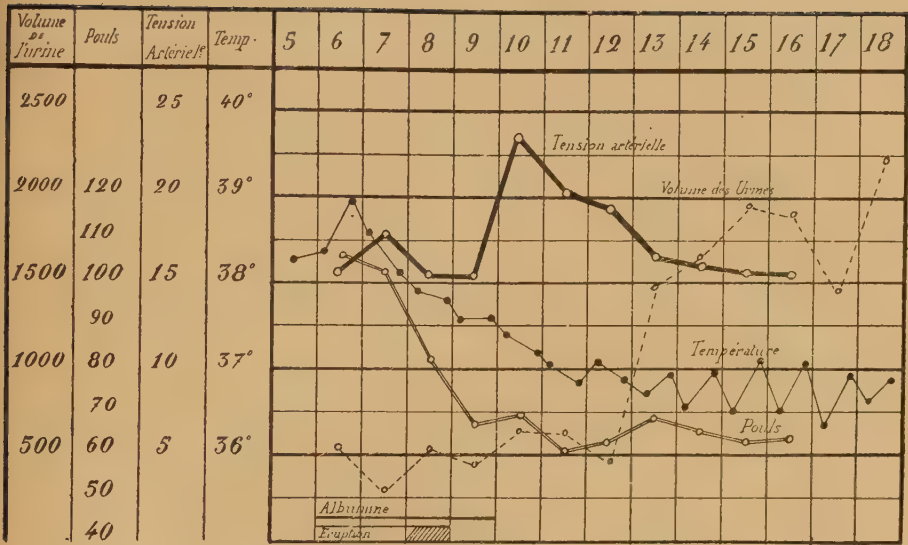
L'hypotoxicité des urines au cours de la période fébrile peut être due aussi aux troubles nerveux cardio-vaseu-

lares qui ne sont pas sans influence sur la sécrétion rénale.

Au cours de la scarlatine, les troubles vaso-moteurs sont la règle, l'éruption elle-même est une de leur manifestation. Les troubles cardiaques sont très marqués, ils se traduisent par un pouls extrêmement rapide, souvent irrégulier. Les souffles extra-cardiaques sont fréquents dans les maladies où l'on observe la tachycardie; aussi les rencontre-t-on dans la scarlatine dans une proportion de 42 0/0 d'après une statistique de M. Roger. (Nous parlons des malades adultes).

Il existe de plus des modifications dans la tension vasculaire qui n'avaient pas été étudiées jusque-là MM. Roger et Garnier se sont occupés de la question, ils ont bien voulu nous autoriser à publier sur ce travail non encore terminé les renseignements qui vont suivre, nous les prions de vouloir bien agréer nos plus sincères remerciements.

Au début, la pression est souvent normale, mais pour peu que l'oligurie persiste, la pression s'élève. Il y aurait ainsi une tendance du myocarde à venir au secours du rein, pour élever la pression et faciliter la diurèse, puis la polyurie établie la pression retombe aussitôt. Qu'on se reporte au tracé ci-après qui comprend les courbes de la température de la tension artérielle, du pouls et du volume des urines, on verra qu'il est à cet égard très démonstratif. On voit très bien la courbe de la pression artérielle monter au fur et à mesure que s'abaisse la courbe des urines, dès que celle-ci s'élève, on voit s'abaisser la courbe de la pression artérielle.



Tracé montrant les rapports entre les courbes de la tension artérielle de l'urine et du pouls.

Nous pensons que chacune des hypothèses que nous avons émises comprend une part de vérité ; aucune ne doit être admise complètement puisque nous n'avons à leur appui que des preuves rationnelles et qu'elles peuvent être réfutées par des raisons du même ordre.

Les urines de la période fébrile ont des propriétés physiologiques très marquées.

Elles sont toujours convulsivantes qu'elles contiennent ou non de l'albumine, mais dans ce cas particulier elles occasionnent de la diarrhée et des mouvements intestinaux souvent très intenses.

Notons que c'est précisément dans la période où les phénomènes nerveux sont le plus accentués que les urines sont convulsivantes ; nous verrons au contraire qu'a-

près la crise urotoxique alors que le malade est revenu au calme, ces propriétés disparaissent.

Modifications des urines au moment de la guérison.

Ces modifications portent sur la quantité et sur la qualité.

Sur la quantité elles sont considérables, on les voit passer.

Observation	I	de	600	à	3	litres
—	II	de	650	à	2	— 800
—	III	de	1100	à	2	— 800
—	IV	de	1600	à	2	— 250
—	V	de	0	à	2	—

Sur la qualité les modifications sont tout aussi importantes, le nombre de kilogrammes de matière vivante qui pourrait être tué par le poison rejeté dans une période de 24 heures oscille :

Observation	I	de	20	kilogr.	à	82	kilogr.
—	II	de	24	—	à	79	—
—	III	de	19	—	à	77	—
—	IV	de	19	—	à	65	—
—	V	de	0	—	à	112	—

Il y a crise urinaire et crise urotoxique.

Ces deux crises coïncident-elles ?

La coïncidence est parfois évidente.

Observation	I	11 ^e	jour.
—	II	11 ^e	—
—	III	10 ^e	—
—	V	6 ^e	—

Notons cette fréquence de la crise le 11^e et le 10^e jour sans que nous ayons à en fournir d'explication.

Mais s'il y a assez souvent coïncidence entre les deux chiffres élevés l'un représentant le volume de l'urine, l'autre la toxicité ; il est bon d'observer que la concordance n'est pas absolue.

Observation II	vol. 650	toxicité	25 kil.
—	vol. 920	—	23 —
—	vol. 1 lit. 300	—	30 —
—	vol. 1 lit. 700	—	26 —
Observation III	vol. 1300	—	50 —
—	2200	—	29 —

A propos de cette observation III il faut faire une remarque importante. Ici comme dans l'observation IV la crise urotoxique s'est faite en deux fois.

Observation III	4 ^e jour	toxicité	50 kil.
—	10 ^e jour	—	77 kil.
Observation IV	8 ^e jour	—	54 kil.
—	14 ^e jour	—	65 kil.

On peut voir aussi qu'il y a des différences notables entre les deux courbes urinaires et urotoxiques.

Observation III, la crise urinaire se fait déjà le 7^e et le 8^e jour, elle précède la grande crise urotoxique qui ne se produit que le 10^e jour avec, il est vrai, une nouvelle augmentation de la quantité des urines.

Nous voyons en revanche dans l'observation IV la courbe urinaire baisser au moment où la courbe urotoxique atteint son apogée.

Si l'on constate que fréquemment les deux chiffres du

volume des urines et de la toxicité sont ensemble très élevés on peut voir en même temps que celui qui représente la quantité des urines ne baisse pas avec celui de la toxicité.

Au point de vue quantitatif comme on peut s'y attendre lorsque la crise urotoxique se fait en deux fois la décharge est moins forte pour chacune ; lorsqu'elle se fait en une seule fois comme dans l'observation de M. Roger par exemple nous la voyons atteindre les chiffres de 112 kilogr. le premier jour et 81 kilogr. le second ; dans notre observation I, 82 kilogr. le premier jour, 50 kilogr., le lendemain.

Dans l'observation IV où la crise s'est manifestement faite en deux fois, nous voyons au huitième jour de la maladie toxicité 54 kilogr. le lendemain toxicité au-dessous de la normale 19 kilogr., au lieu de 28 kilogr., chiffre normal.

Au 14^e jour 65 kil. chiffre suivi et précédé de celui de 30 kil. qui est voisin de la normale.

Il semblerait que chaque malade au cours de sa maladie fabrique une certaine somme de poison et qu'elle s'élimine suivants les cas en une ou plusieurs fois mais en quantité presque toujours égale.

Qualité des urines critiques.

La toxicité absolue est très élevée puisqu'elle peut atteindre et dépasser 100 kilogr.

La toxicité relative est sensiblement la même dans certains cas à celle de l'urine normale. C'est 30 à 40 cent.

cubes par kilogr. d'urine normale qu'il faut pour tuer un kilogr. d'animal. Si nous prenons nos observations nous voyons par exemple.

Observation I volume de l'urine 3 litres, toxicité 82 kilogr.

Toxicité relative 36 cent. cubes d'urine pour un kilogramme.

Volume de l'urine 1900 cc. toxicité 44 kilogrammes.

Toxicité relative 43 cent. cubes pour un kilogramme.

Au début de la crise les symptômes de l'intoxication sont surtout marqués par des convulsions, mais très rapidement et dès le second jour, bien que la toxicité reste élevée, on peut constater que les phénomènes convulsifs sont moins intenses ; c'est ce que démontrent bien les expériences 5 et 6 de l'observation I où il est facile de constater pour l'expérience 6 que ce sont les phénomènes respiratoires bien plus que les convulsions qui dominent la scène. Même, remarque à propos de l'observation II.

Expérience 7, toxicité 79 kilogrammes.

Phénomènes convulsifs intenses.

Expérience 8, toxicité 39 kilogrammes.

Peu de convulsions.

Lorsque la crise se fait en deux fois à intervalle éloigné comme dans l'observation III.

Expérience 1, toxicité 50 kilogrammes.

Expérience 7, toxicité 77 kilogrammes.

Les convulsions sont toujours plus intenses dans la première que dans la seconde. D'où il faudrait conclure que ce sont les poisons convulsivants qui sont les premiers rejetés,

Enfin, très rapidement après la crise, la toxicité atteint ou tombe au dessous de la normale,

Un fait intéressant et sur lequel il faut attirer l'attention, c'est que toujours et sans exception la courbe de la température baisse avant que se produise la crise urotoxique. Si la température est à 40° et 40°,3 comme dans l'observation VI nous pouvons constater une anurie complète et toxicité urinaire zéro; le lendemain 38°, toxicité 40 kilogrammes.

La chute de la température a précédé la crise urinaire et ne l'a pas suivie.

Il semblerait logique au premier abord de considérer la guérison comme le résultat de la crise; or contrairement à ce qu'on pourrait attendre, c'est la guérison qui précède la crise. Il suffit de jeter un coup d'œil sur les tracés et de comparer les deux courbes de la toxicité et de la température pour constater le fait. Qu'on se reporte aussi à l'observation des malades et on verra qu'au moment où se produit la crise presque tous les symptômes morbides se sont déjà amendés.

Le même fait a été constaté en 1887 par MM. Roger et Gaume dans la pneumonie, nous avons déjà rapporté les résultats auxquels sont arrivés ces auteurs. La crise urotoxique suit la crise thermique, elle ne la précède pas.

MM. Auché et Jonchères constatent également en 1894 que dans la variole au moment de la défervescence, à ce moment seulement, se produit la décharge urotoxique.

De même, dans la fièvre typhoïde dans le paludisme.

La crise urotoxique ne peut donc être considérée comme la cause de la guérison. Elle survient parce que le malade

guérit, mais pourquoi guérit-il ? Nous ne pouvons à cet égard qu'émettre des hypothèses rendues vraisemblables par ce que nous savons sur les modes de réactions de l'organisme à l'égard des microbes et de leurs sécrétions.

Ce sont : Les modifications du chimisme humoral capables de rendre impossible la vie de l'agent pathogène qui à ce moment cesse de sécréter ses produits solubles.

C'est la transformation, par oxydation ou dédoublement des poisons en produits dialysables et d'une élimination plus facile.

Et la cessation des troubles nerveux cardio-vasculaires ou sécrétoires, entraînant la régularisation de toutes les fonctions, surtout et y compris la fonction rénale.

Urines de la convalescence.

Au cours de la convalescence nous avons toujours observé que les urines étaient hypotoxiques, l'observation I qui a été suivie jusqu'à la sortie de la malade est à ce sujet très démonstrative. Cette malade depuis le jour où la température est revenue à la normale, n'a jamais présenté le moindre trouble. Dès le quinzième jour elle était au régime mixte et contrairement à ce qu'il serait logique de prévoir la toxicité urinaire reste constamment au-dessous de 22 kilogrammes alors que la toxicité normale devrait être de 31 kilogrammes, si nous adoptons le chiffre de M. Bouchard.

Nous avons eu l'occasion de vérifier ce fait chez d'autres convalescents presque toujours les résultats ont été les mêmes.

Pour les expliquer on peut admettre que l'assimilation est plus énergique, que les déchets sont moindres, toutes les substances absorbées s'employant à la réparation.

Il est possible aussi qu'à la suite d'une infection aussi grave que peut l'être parfois la scarlatine, il persiste une sorte de suractivité fonctionnelle des organes antitoxiques, du foie en particulier.

Enfin on peut penser à un trouble réel et persistant du rein.

Bien qu'aucun trouble fonctionnel ne se soit manifesté chez nos malades, l'idée d'une lésion rénale latente nous avait paru admissible, elle était justifiée par ce que nous observions et par ce que l'on sait sur les séquelles de la maladie.

Nous avons pour nous renseigner cherché à juger de la valeur fonctionnelle du rein par la façon dont se faisait l'élimination de certains médicaments, le salicylate de soude, la quinine.

Dans tous les cas nous avons observé un passage rapide de ces divers agents. Nous aurions voulu pouvoir nous rendre compte de ce que donnait le bleu de méthylène, nous avons dû y renoncer, tous nos convalescents, se disant bien portant, et témoignant une répulsion justifiée pour tout ce qui leur paraissait être une expérience dont ils ne devaient retirer aucun profit.

De ce que le rein laisse passer le salicylate de soude et la quinine nous nous garderons de conclure à son intégrité. Nous nous bornons simplement à une constatation.

Notons que dans les cas que nous avons en vue jamais

en dehors de la période fébrile il n'y a eu trace d'albuminurie.

Le fait que certains individus peuvent avoir pendant longtemps une toxicité urinaire peu élevée n'est d'ailleurs pas isolé.

MM. Labadie Lagrave, Boix et Noé (*Soc. de Biol.* 12 décembre 1896), ont montré après une étude portant sur 23 femmes enceintes, que dès le deuxième mois de la grossesse le coefficient urotoxique diminue. Il tombe encore au cours du troisième mois et se maintient à peu près égal jusqu'au terme avec une moyenne de 0.217. (Si nous prenons la moyenne de nos observations nous voyons que le coefficient urotoxique dans la période de convalescence serait 0.250).

Après l'accouchement la toxicité reste diminuée et remonte progressivement à la normale, qu'elle n'atteint qu'au bout de deux mois environ.

Ces auteurs attribuent ces faits à la suractivité fonctionnels du foie, et justifient cette opinion en montrant que l'équilibre est rompu dès que la cellule hépatique est au-dessous de sa tâche. Ils en concluent que pour faire de l'éclampsie il faut non seulement un rein altéré mais encore et surtout un foie malade.

Nous pensons que dans la scarlatine l'hypotoxicité des urines au moment de la convalescence peut s'expliquer par les mêmes causes ; suractivité fonctionnelle des organes ayant un rôle antitoxique et probablement légère lésion rénale, cette dernière opinion justifiée par la fragilité de l'appareil rénal chez les convalescents scarlatineux.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Si l'on compare les résultats que nous avons obtenu à ceux que l'on connaît déjà pour d'autres maladies infectieuses comme la pneumonie, la fièvre typhoïde, la variole, le paludisme.

On voit qu'en général pour toutes ces maladies, dans la période fébrile, la toxicité urinaire est au-dessous de la normale, rarement au-dessus.

Dans la scarlatine, le contraire est la règle, la toxicité est voisine de la normale, mais plus souvent au-dessus qu'au-dessous.

Ce fait est à rapprocher de la fréquence avec laquelle le rein est lésé dans la scarlatine.

Au moment de la guérison pour toutes ces infections y compris la scarlatine, il se produit une crise urotoxique qui suit l'abaissement de la température et ne la précède pas.

Dans la convalescence, les urines ont une toxicité au-dessous de la normale dans la scarlatine, voisine de la normale pour les autres infections.

OBSERVATIONS

Pour toutes les observations et dans toutes les expériences.

Le volume de l'urine est celui de 24 heures.

Le chiffre indiqué comme celui de sa toxicité indique le nombre de kilogrammes de matière vivante que pourrait tuer la totalité des urines émise en 24 heures.

Observation I

De Maurice L..., femme 22 ans.

Début le 25 mars par nausées, mal de gorge, vomissements.

Le 26. — Dysphagie, vomissements.

Le 27. — Même état.

Le 28. — Même état.

Le 29. — Entrée à l'hôpital.

Eruption manifeste sur le ventre, mal de tête assez violent.

30 mars. — La malade est abattue. Eruption peu intense se voit au coup-de-pied et à la racine des cuisses. Douleurs dans les poignets.

Langue rouge commence à se dépouiller.

Amygdales rouges très tuméfiées, la luette disparaît sous une couche de mucus concrété sur la paroi postérieure du pharynx.

Rien du côté de l'appareil respiratoire.

Battements cardiaques un peu sourds. Pouls 92.

Pas d'albumine.

Antécédents. — Rhumatisme polyarticulaire aigu il y a 4 ans.

1^{er} avril. — Douleurs à la nuque et à la région lombaire.

3 avril. — Céphalée frontale, douleur dans le poignet droit.

Pas d'albumine, pouls 72.

4 avril. — L'état général s'améliore.

5 et 6 avril. — Disparition des douleurs. Convalescence.

31 mars. — T. 39°, 39°,9 (expérience n° 1).

Volume de l'urine, 600 cc.

Densité, 1031.

Urée, 16 gr. 451 pour 24 heures.

Lapin de 1700 grammes.

10 cc. — Grande agitation.

20 cc. — Contraction pupillaire alternant avec la dilatation.

25 cc. — Convulsion clonique. Cri.

40 cc. — Myosis. Respiration régulière mais accélérée.

53 c. — Tant que dure l'injection des 13 derniers centimètres cubes, il se produit des convulsions cloniques dans les quatre membres. Contraction brusque et rapide des muscles dorsaux. Une grande convulsion tonique avec renversement de la tête en arrière et contraction énergique du droit externe de l'œil termine la scène, salivation.

Toxicité, 20 kilogrammes.

1^{er} avril. — T. 39°,6, 39° (expérience n° 2).

Volume de l'urine, 1300.

Densité, 1028.

Urée, 17 gr. 320.

Lapin de 1850 grammes.

15 cc. — Contraction de la pupille.

25 cc. — Première convulsion très courte.

40 cc. — Nouvelle secousse convulsive.

60 cc. — Myosis complet. Respiration très accélérée.

65 cc. — Mouvements alternatifs du tronc d'avant en arrière.

74 cc. — Grande convulsion tétanique, exorbitisme, opisthotonos, larmoiement, salivation. Mort.

Toxicité, 32 kilogrammes.

2 avril. — T. 38°,2, 38°,7 (n° 3).

Volume de l'urine, 1400 cc.

Densité, 1026 c.

Urée, 27 gr. 450.

Lapin de 1800 grammes.

20 cc. — Début du myosis, agitation.

30 cc. — Mouvements convulsifs, attaque clonique courte.

40 cc. — Mouvements respiratoires accélérés mais réguliers.

55 cc. — Attaque clonique. Mouvements alternatifs des membres postérieurs.

65 cc. — La respiration s'arrête et reprend à plusieurs reprises.

75 cc. — Violente attaque tonique avec opisthotonos et exorbitisme suivi d'une émission de quelques centimètres cubes d'urine. Mort.

Toxicité, 34 kilogr.

3 avril. — T. 38°,2, 38°,6 (n° 4).

Volume de l'urine, 1900 cc.

Densité, 1027.

Urée, 22 gr. 24.

Lapin de 1850 gr.

Phénomènes convulsifs très marqués pendant toute la durée de l'injection. Dyspnée intense. Contractions fibrillaires des muscles du tronc, cri, mort dans une grande convulsion tonique avec 79 cc.

Toxicité de 44 kilogr.

5 avril. — T. 38,2-38,4 (n° 5).

Vol. de l'urine, 3 litres.

D. 1018.

Urée, 48 gr. 0375.

Lapin de 2 kilogr.

20 cc. — Contraction de la pupille.

30 cc. — Secousses convulsives. Miction 6 cc.

40 cc. — Attaque tonique suivie d'une violente attaque clonique. Respiration irrégulière et laborieuse.

60 cc. — Mouvements ondulatoire des muscles des cuisses et des lombes.

La respiration s'interrompt pour reprendre par saccade, légère salivation.

72 cc. — Grande convulsion clonique avec exorbitisme. Mort.

Toxicité 82 kilogr.

6 avril. — T. 37°9, 38°4 (n° 6).

Vol. de l'urine 2.500:

Densité 1017.

Urée 44 gr. 57.

Lapin de 2 kil. 470.

Les premiers 50 cc. ne produisent aucune réaction.

55 c. — Respiration anhéante.

80 c. — Tremblements fibrillaires des muscles du cou et du dos. Myosis.

100 cc. — La respiration s'arrête quelques secondes puis reprend, chaque reprise s'accompagne de puissants efforts inspiratoires.

123 cc. — Les inspirations deviennent de plus en plus difficiles. Les membres postérieurs sont animés de mouvements de flexion et d'extension. Survient une grande convulsion tonique avec exorbitisme mort.

Toxicité 50 kil.

7 avril. — T. 38,2-37,6.

Vol. de l'urine 1500 cc.

Densité 1023.

Urée 34 gr. 20.

Lapin de 2 kil. 100.

30 cc. — La pupille commence à se rétrécir.

40 cc. — Frémissement dans les épaules, dyspnée.

50 cc. — Après quelques secousses légères l'animal devient calme, ses paupières se ferment il semble dormir.

60 cc. — La respiration devient plus difficile.

70 cc. — Mouvements convulsifs peu intenses.

82 cc — Arrêt de la respiration, attaque clonique.

Exorbitisme, plus de réflexe. Mort.

Toxicité 35 kilogr.

8 avril. — T. 37,8-37,4 (n° 8).

Volume de l'urine, 1900 cc.

Densité, 1020.

Urée, 38 gr. 558.

Lapin de 2 kil. 250.

90 cc. — Sont injectés sans qu'aucun phénomène toxique apparent se manifeste en dehors d'un léger myosis et d'une accélération des mouvements respiratoires.

100 cc. — Quelques convulsions suivies d'une émission de 15 centimètres cubes d'urine.

120 cc. — La respiration s'accélère.

130 cc. — Arrêt de la respiration pendant quelques secondes.

140 cc. — Mouvements convulsifs, mictions.

160 cc. — Dyspnée de plus en plus intense; état comateux.

180 cc. — La tête de l'animal repose sur le côté, il fait des efforts inspiratoires de plus en plus espacés.

197 cc. — Tout le corps est secoué par un tremblement qui dure 40 secondes, puis mort.

Toxicité, 24 kilogr.

9 avril. — T. 37,3-37,6.

Vol. de l'urine, 1850 cc.

Densité, 1020.

Urée, 47 gr. 39.

Toxicité.

10 avril. — T. 37,2-37,4 (n° 9).

Vol. de l'urine, 1850.

Densité, 1019.

Urée, 39.

Lapin de 2 kil. 200.

L'injection est poussée jusqu'à 100 cc. sans qu'aucune réaction se manifeste; à la reprise de l'injection, l'animal jusque-là immobile, s'agite un peu.

130 cc. — Rétrécissement de la pupille.

180 cc. — Respiration accélérée.

220 cc. — Emission de 30 cc. d'urine.

250 cc. — Secousse convulsive, puis l'animal redevient calme, ses yeux se ferment et il semble dormir.

280 cc. — Quelques frémissements dans les muscles peaucier du cou.

310 cc. — Dyspnée intense, mouvement oscillatoire de la tête. Exorbitisme.

338 cc. — Arrêt de la respiration, convulsion tonique, mort.

Toxicité, 12 kilogr.

11 avril. — T. 37,3-37,2.

Vol. de l'urine, 1800 cc.

Densité, 1017.

Toxicité.

12 avril. — T. 37,1-37,4.

Vol. de l'urine, 1800.

Densité, 1018.

Urée, 23 gr. 67.

Toxicité.

13 avril. — T. 37,1-37,4 (n° 10).

Vol. de l'urine 1500 cc.

Mazaud

Densité, 1018.

Urée, 23 gr.

Lapin de 1900 gr.

L'injection de 60 cc. ne donne aucune réaction sauf un peu de contraction pupillaire.

70 cc. — Contractions du peaucier du cou.

88 cc. — Respiration plus rapide mais régulière.

95 cc. — Légère secousse de peu de durée dans les 4 membres.

110 cc. -- L'animal a uriné 40 cc. il est abattu somnolent et ne sort de sa torpeur qu'à la suite de petites convulsions cloniques de peu de durée.

La respiration devenue très rapide est irrégulière, elle devient de plus en plus pénible les muscles thoraciques se paralysent et la mort survient dans une faible convulsion avec 129 cc.

Toxicité, 22 kilogr.

14 avril. — T. 37,-37,2 (n° 11).

Vol. de l'urine 1500 cc.

Densité, 1018.

Urée, 20 gr. 45.

Lapin de 2 kil. 100 gr.

100 cc. — Aucune réaction ne se produit sauf une légère contraction de la pupille et une augmentation du nombre des mouvements respiratoires.

120 cc. — L'animal s'agite et rejette 30 cc. d'urine.

140 cc. — Respiration accélérée devient irrégulière se faisant par séries de mouvements précipités auxquels succèdent des pauses de quelques secondes.

160 cc. — L'animal est somnolent, quelques mouvements

rythmiques se produisent dans les muscles des membres postérieurs.

184 cc. — La respiration ne se fait plus qu'avec de grands efforts inspiratoires qui s'espacent de plus en plus et c'est presque sans convulsion par simple arrêt de la respiration que survient la mort avec 184 cc.

Toxicité, 17 kilos.

15 avril. — T. 36,9-37,2.

Vol. de l'urine 1550 cc.

Densité, 1018.

Urée, 19 gr. 895.

Toxicité.

16 avril. — T. 38,2-37,6 (n° 12).

Vol. de l'urine 1450 cc.

Densité, 1019.

Crée, 18 gr.

Lapin de 1850 gr.

La dose nécessaire pour le tuer a été de 170 cc,

Les phénomènes toxiques pour cette expérience comme pour celles qui vont suivre sont tellement identiques que nous ne rapporterons pas le détail de chacune d'entre elles. Ce qui domine, c'est la prédominance des accidents respiratoires. Les symptômes nerveux disparaissent presque complètement ; les phénomènes convulsifs faisant place à la torpeur.

Toxicité 20 kil.

17 avril. — T. 37,4, 37,4.

Vol. de l'urine, 1750 cc.

Densité 1018.

Urée 18 gr. 459.

Toxicité.

18 avril. — T. 37,2, 37,4 (n° 13).

Vol. de l'urine 1650 cc.

Densité 1013.

Urée 17 gr. 036.

Lapin de 1750 gr.

Volume injecté 240 cent. cubes.

Toxicité 12 kilogr.

19 avril. — T. 36,9, 37,3.

Vol. de l'urine 1900 cc.

Densité 1010.

Urée 18 gr. 438.

Toxicité.

20 avril. — T. 37,2, 37,3 (n° 14).

Vol. de l'urine 1800 cc.

Densité 1012.

Urée 16 gr. 027.

Lapin de 1840 gr.

Reçoit 276 cent. cubes.

Toxicité 12 kil.

21 avril. — T. 37,2, 37,3 (n° 15).

Vol. de l'urine 1800 cc.

Densité 1010.

Urée 20 gr. 067.

Lapin de 2 kil. 100.

Dose injectée 199 cent. cubes. Dans cette dernière expérience les phénomènes convulsifs ont été plus marqués que dans les précédentes.

Toxicité 20 kilogr.

Observation II

De Louis D..., n° 7, Pavillon 4.

Age 18 ans, poids 60 kilos.

Début le 4 mai, vomissement.

5. — Eruption.

6 et 7. — Dysphagie et éruption intense au dire du malade.

Le 10. — Le malade entre à l'hôpital. L'éruption pâlit.

Langue rouge dépouillée.

Souffle mésosystolique au foyer d'auscultation de l'artère pulmonaire.

Albuminurie légère.

11. — id.

12. — Disparition de l'albumine.

Le malade est agité et dort mal.

13. — L'état général s'améliore et à partir du moment le malade entre en convalescence. L'éruption disparaît.

La première expérience est faite le 11 portant sur les urines de la journée du 10, le malade étant entré le matin.

10 mai. — T. 38,3-37,9 (n° 1).

Vol. de l'urine 650 cent. cube.

Densité 1032.

Urée 19 gr. 1509.

Lapin de 1565 grammes.

20 cc. — Léger myosis. Agitation.

Diarrhée sanguinolente précédée de mouvements violents de l'intestin.

30 cc. — Convulsions de courte durée.

40 cc. — Convulsions violentes cloniques puis tétaniques.

Cris opisthotonos, les yeux se retournent en dehors ne laissant plus voir que la sclérotique.

Toxicité 25 kilogr.

11 mai. — T. 37,4-37,6 (n° 2).

Volume de l'urine 920.

Densité 1025.

Urée 23 gr. 57.

Lapin 1600 grammes.

20 cc. — Alternatives de contractions et de dilatations pupillaires. L'animal est agité mais ne présente aucune convulsion.

27 cc. — Premières convulsions, cris, myosis accentué. Mouvements intestinaux.

30 cc. — Agitation à laquelle succède une période de calme spasme du peaucier du cou, larmolement, légère salivation, diarrhée.

55 cc. — Nouvelle convulsion.

67. cc. — Grande convulsion tonique, cris. L'œil se porte violemment en dehors, mort.

Toxité 23 kilos.

12 mai. — T. 37-37,3 (n° 3).

Volume de l'urine 1300.

Densité 1028.

Urée 29 gr. 975.

Lapin de 1980.

20 cc. — Agitation, léger myosis.

25 cc. — Cris.

30 cc. — Convulsions et cris prolongés.

40 cc. — Période de calme.

60 cc. — Pupille punctiforme l'animal est calme, respiration un peu accélérée.

70 cc. — Convulsions spasmodiques des muscles lombaires et de la queue.

85 cc. — Après une courte période de calme des convulsions de faible intensité surviennent et entraînent la mort.

Toxicité 30.

13 mai. — T. 37, 37,4 (n° 4).

Volume de l'urine, 1700 cc.

Densité, 1017.

Urée, 26 gr. 132,

Lapin 1780.

30 cc. — Début du myosis, calme complet. Légère émission d'urine 7 cent. cubes.

40 cc. — Efforts nauséeux.

45 cc. — Première convulsion clonique des membres postérieurs.

50 cc. — Convulsion généralisée aux quatre membres.

60 cc. — Respiration très accélérée.

L'injection est poursuivie jusqu'à 110 cent. cubes. Tant qu'elle dure il se produit des convulsions subintrantes qui se terminent par une grande convulsion tonique. Opisthotonos, exorbitisme, contraction du droit externe de l'œil.

Toxicité 26 kil.

14 mai. — T. 36,9 37,5 (n° 5).

Volume de l'urine, 2 lit. 200,

Densité, 1020.

Urée, 42 gr. 273.

Lapin, 1660 gr.

Sauf la contraction de la pupille aucune réaction ne se produit jusqu'à ce que 70 cent. cubes aient été injectés, à ce moment se produisent quelques convulsions cloniques.

80 cc — Coma, abolition des reflexes pupillaires. La respiration est assez régulière puis peu à peu elle se modifie; les inspirations deviennent moins fréquentes et l'animal succombe sans convulsions.

Toxicité 33 kilog.

15 mai. — T. 36,9, 37,4 (n° 6).

Volume de l'urine, 2 lit. 800.

Densité, 1.245.

Urée, 57 gr. 543.

Lapin de 2 kil. 130.

30 cc. — Alternatives de contraction et de dilatation de la pupille. Contractions spasmodiques des muscles, du peaucier du cou.

40 cc. — Convulsions cloniques des membres postérieurs. Mouvements respiratoires accélérés.

60 cc. — Convulsions subintrantes se produisant dans les quatre membres, La respiration jusque là régulière mais accélérée dans ses mouvements devient irrégulière dans son rythme, l'expansion de la poitrine n'est pas toujours complète. Il se produit des pauses avec reprises avec accélération des mouve-

ments, comparables à ce que l'on décrit sous le nom de Cheynes Stokes..

80 cc. — Cris puis convulsions qui se répètent par intervalle et aboutissent à une grande convulsion tonique avec exorbitisme.

L'animal a émis 10 cc. d'urine. Il s'est produit du larmolement et un peu de salivation.

Total de l'urine injectée : 98 cc.

Toxicité, 79 kilog.

16 avril. — T. 38,8-37,6 (n° 7).

Volume de l'urine, 2 lit. 300.

Densité, 1015.

Urée, 44 gr. 436.

Lapin de 2 kil. 695.

Le myosis et les premières convulsions se produisent avec 60 cc.

La respiration se maintient régulière jusqu'à ce que l'injection atteigne 90 c. ; à partir de ce moment elle s'accélère. On observe des contractions fibrillaires du peaucier du cou qui ne tardent pas à se généraliser à ceux du dos.

L'injection se poursuit jusqu'à 150 cc., dose nécessaire pour entraîner la mort. Pendant qu'on achève l'injection, les mouvements respiratoires primitivement accélérés se ralentissent.

Quelques convulsions cloniques des membres postérieurs alternent avec des phases de repos, puis exorbitisme, convulsion tonique et mort.

Toxicité, 39 kilog.

17 mai. — T. 36,5-37,1.

Volume de l'urine, 2 lit. 100.

Densité, 1013.

Urée, 35 gr. 362.

Lapin de 1900 gr.

La mort ne survient qu'après injection de 209 cc. de liquide.

Les symptômes convulsifs sont peu marqués.

Ce qui domine pendant tout le cours de l'injection, ce sont des phénomènes respiratoires et le coma.

L'animal tombe dans une torpeur dont le tirent quelques secousses convulsives. La mort survient avec exorbitisme et sans grande convulsion.

Toxicité, 19 kil.

18 mai. — T. 36,5-37.

Volume de l'urine, 1700.

Densité, 1020.

Urée, 30 gr. 647.

Lapin de 1850 gr. Meurt avec 210 cc.

Les phénomènes observés sont, sauf une émission d'urine se produisant vers le milieu de l'injection, très analogues à ceux de l'expérience précédente.

Toxicité, 15 kilog.

Observation III

Gabriel A..., n° 8, pavillon 4, poids 64 kilos, 17 ans.

Début le 17 mai par mal de gorge.

18 mai. — Eruption sur les mains et la poitrine, dysphagie.

19 mai. — Eruption intense, dysphagie.

20 mai. — Le malade, entré à l'hôpital, a une éruption généralisée, il éprouve une démangeaison sur les mains et une raideur des doigts. Dysphagie. Langue sèche, dépouillée. Angine érythémateuse, gorge sèche. L'urine contient de l'albumine.

21 mai. — Le malade est toujours très agité.

22 mai. — Même état, urine toujours, albumineuse.

23 mai. — Même état, plus d'albumine.

24 mai. — Même état.

25 mai. — L'éruption est en train de disparaître et le malade est très amélioré. Il entre en convalescence.

20 mai. — T. 39,2-39,8 (n° 1).

Vol. de l'urine, 1300 (albumine).

Densité, 1039.

Urée, 32 gr. 025.

Lapin de 1880 gr.

13 cc. — Myosis, mouvements respiratoires accélérés.

20 cc. — Spasmes du peaucier du cou.

25 cc. — Cris, convulsions.

30 cc. — Convulsions, mouvements intestinaux intenses, suivis d'une diarrhée sanguinolente.

35 cc. — Spasmes du peaucier du cou, respiration très accélérée, agitation.

50 cc. — Violente convulsion clonique des quatre membres, à laquelle succède une pause de vingt secondes, abolition des reflexes, quelques inspirations se produisent encore très espacées, puis mort, un peu de larmolement et de salivation.

Toxicité, 50 kilogr.

21 mai. — T. 38,9-39,4 (n° 2).

Vol. de l'urine, 1100 cc. (albumine).

Densité, 1038.

Urée, 31 gr. 925.

Lapin de 1950 gr.

20 cc. — Contraction de la pupille.

40 cc. — L'animal se raidit et pousse des cris.

50 cc. — Convulsions des membres postérieurs. Contraction spasmodique du peaucier du cou. La respiration primitivement accélérée se ralentit. Mouvements intestinaux, défécations sans diarrhée.

72 cc. — Grande convulsion tonique, cris, exorbitisme et mort.

Toxicité 30 kilogr.

22 mai. — T. 39,2-39,3 (n° 3).

Vol. de l'urine 1 lit. 100 (Albumine).

Densité 1022.

Urée 36 gr. 458.

Lapin de 2 kilogr. 050.

20 cc. — Agitation respiratoire très accélérée. Contraction pupillaire.

30 cc. — Contractions dans les muscles des membres postérieurs.

35 cc. — Cris et exorbitisme, myosis très accentué.

Respiration accélérée interrompue par des pauses de courte durée, mouvements de l'intestin, défécation.

50 cc. — Convulsions clonique du train postérieur. Ces convulsions persistent longtemps, près de 3 minutes puis cessent, la respiration devient de plus en plus difficile puis s'arrête.

120 cc. — A ce moment survient une grande convulsion tonique avec exorbitisme opisthotonos et mort. Des mouvements

fibrillaires du peaucier du cou et des mâchoires persistent encore.

Toxicité 19 kilogr.

23 mai. — T. 38,-38,2 *plus d'albumine*.

Vol. de l'urine 2.200.

Densité 1019.

Urée 45 gr. 27.

Lapin de 2 kil, 100 gr.

30 cc. — Jusque-là aucune réaction à partir de ce moment, les mouvements respiratoires s'accélèrent un peu.

50 cc. — La pupille est toujours très large.

80 cc. — Quelques spasmes dans les membres antérieurs.

100 cc. — La pupille se contracte.

130 cc. — Secousse convulsive.

140 cc. — Respiration devient difficile saccadée.

159 cc. — Violente attaque clonique puis tonique. Cri, exorbitisme, mort.

Toxicité, 29 kilogr.

24 mai. — T. 37,7-37,5 (n° 5).

Volume de l'urine 2 lit 300.

Densité, 1018.

Urée, 47 gr. 545.

Lapin de 2 kilogr. 300.

Jusqu'à 60 cc. — Aucune réaction, dilatation de la pupille larmoiement. Respiration calme et régulière.

Jusqu'à 80 cc. — Secousses fibrillaires du peaucier du cou.

120 cc. — Les mouvements respiratoires atteignent 86 par minute au lieu de 60 au début, pas de myosis, pas de réaction motrice.

150 cc. — La pupille commence à se rétrécir, l'agitation commence.

A ce moment l'animal émet 30 cc. d'urine.

160 cc. — Convulsion tonique peu intense. Mort.

Toxicité, 33 kilog.

25 mai. — T. 37,5-37,5 (n° 6)

Vol. de l'urine, 1500.

Densité, 1020.

Urée, 42 gr.

Lapin 1500 gr.

10 cc. — Première secousse convulsive.

20 cc. — Début du myosis.

30 cc. — Cris prolongés. Convulsions cloniques.

40 cc. — Période de calme.

50 cc. — Brusquement la respiration s'arrête, tous les muscles du thorax sont contracturés. Cris intenses, reprise de la respiration bruyante. Convulsion.

65 cc. — Clonique, puis tétanique. Abolition des réflexes exorbitisme, contracture du droit externe de l'œil. Mort.

Toxicité, 35 kilog.

26 mai. — T. 37,4-37,6 (n° 7).

Vol. de l'urine, 2 lit. 800.

Densité, 1020.

20 cc. — Contraction de la pupille, agitation.

30 cc. — Contraction spasmodique du peaucier du cou.

50 cc. — Première convulsion clonique des 4 membres.

La respiration jusque-là régulière et normale s'accélère. La vitesse de l'injection est ralentie. Cris, mouvement de va et vient du train postérieur. Arrêt de la respiration pendant quel-

ques secondes puis reprise avec inspirations bruyantes espacées et saccadées.

60 cc. — La mort survient presque sans secousse par simple arrêt de la respiration.

Toxicité, 77 kilog.

27 mai. — T. 37,5-37 (n° 8).

Vol. de l'urine, 2 lit. 500.

Densité, 1018.

Lapin de 1950 gr.

L'injection atteint 100 cc. sans qu'il se produise la moindre réaction.

120 cc. — La respiration change de caractère elle devient plus précipitée quoique régulière.

La peau se contracte de temps en temps sur le cou et le train postérieur.

150 cc. — L'animal urine 15 cc. il présente quelques secousses très espacées dans les membres antérieurs.

180 cc. — La respiration après avoir été très accélérée se ralentit, devient irrégulière, les inspirations sont bruyantes et se font avec effort.

220 cc. — L'animal est très abattu, présente quelques secousses convulsives dans le train postérieur.

La respiration devient de plus en plus difficile.

L'animal meurt dans une convulsion asphyxique.

Toxicité, 22 kilos.

Observation IV

Henri C..., 26 ans, n° 11, pavillon 4.

Poids 62 kilogr.

Début le 20 avril par une syncope.

21. — Mal de gorge. Eruption sur les mains.

22. — Eruption tendant à se généraliser.

23. — Diarrhée. Dysphagie.

24. — La dysphagie s'atténue, l'éruption tend à disparaître.

25. — Le malade entre à l'hôpital le matin.

26. — Douleur et raideur des tendons extenseurs des doigts.

Le malade n'a pas dormi, il se plaint de ne pouvoir respirer et d'avoir la gorge sèche, il est très agité.

La nuit délire ; la dysphagie a diminuée, angine érythémateuse sans dépôt, amygdales grosses.

Cœur, bruits sourds, rythme de galop presystolique, pouls 128, température 39,7-40,1. Albumine abondante.

27. — Même état. T. 39,4-40,3 agitation.

28. — Albumine, pouls 128, gorge sèche, nuit agitée. T. 39,5-39,3.

29. — Langue moins sèche. Pouls 112. T. 39,8-40,3.

30. — Sommeil plus calme, cœur arythmique, pouls 100. T. 38,9-39,2.

Albumine disparue.

1^{er} mai. — Battements cardiaques devenus réguliers. Souffle préinpuibutoire. Langue humide. Sommeil calme.

Le malade entre en convalescence.

26 avril. — T. 39,7-40,3. Albumine (n° 1).

Vol. de l'urine 1600 cc.

Couleur très foncée.

Densité 1020.

Urée 34 gr. 24.

Lapin de 1640 grammes.

Sauf un peu de contraction pupillaire et une légère accélération des mouvements respiratoires, aucune réaction toxique tant que dans l'injection des 100 premiers centim. cubes.

Avec 100 centimètres cubes, contractions spasmodiques du peaucier du cou, borborygmes, léger tremblement.

120 cc. — Respiration devenant plus pénible.

L'animal est très abattu, il est secoué par un tremblement convulsif entrecoupé de quelques secousses plus fortes. Diarrhée.

130 cc. — Mort sans qu'il se produise une convulsion finale par arrêt de la respiration.

Toxicité 20 kilogr.

27 avril. — T. 34,4-40,4. Albumine.

Vol. de l'urine 2 lit. 250.

Couleur jaune foncé.

Densité 1017.

Urée 46 gr. 116.

Pas de myosis ou très peu, respiration régulière mais lente, expiration prolongé; quand l'injection atteint 80 cent. cubes il se produit du tremblement dans toute la partie intérieure du corps.

90 cc. — Convulsions cloniques d'une grande intensité. Contraction du droit externe de l'œil, exorbitisme, légère salivation.

Toxicité, 54.

28 avril. — T. 39,5-40,5.

Volume de l'urine, 2 lit. 250.

Densité, 1016.

Couleur jaune-rosé.

Urée, 43 gr., 23 pour 24 heures.

Lapin de 1970 gr.

30 cc. — Aucune réaction.

40 cc. — L'animal urine 10 cc.

60 cc. — Première secousse convulsive, nouvelle émission de 10 cc. d'urine.

La pupille commence à se contracter.

Respiration calme et régulière.

100 cc. — L'animal urine à nouveau 7 cc., la respiration devient plus rapide, le myosis s'accroît.

150 cc. — Les paupières se ferment, l'animal paraît dormir, puis peu à peu il devient comateux. La respiration prend le type de Cheyne-Stokes.

200 cc. — Borborygmes, diarrhée.

230 cc. — Mort dans le coma presque sans convulsion.

Toxicité, 19 kilog.

29 avril. — T. 39,7-40,3.

Vol. de l'urine, 2 litres.

Densité, 1017.

Urée, 40 gr. 6.

Lapin de 1850 gr.

30 cc. — Alternatives de contraction et de dilatation de la pupille. Secousses convulsives.

40 cc. — Agitation puis tremblement suivi de convulsions cloniques dans le train postérieur.

La respiration est accélérée à la suite des mouvements, mais reste assez régulière.

70 cc. — Nouvelle convulsion clonique généralisée aux quatre membres.

106 cc. — Grande convulsion tonique et contracture du droit externe ne l'œil. Mort.

Toxicité, 35 kilog.

30 avril. T. 38,9-39,2.

Volume de l'urine, 2 lit. 100.

Densité, 1016.

Urée, 43 gr. 759.

Lapin de 1700 gr.

Urine peu toxique, les premières réactions toxiques marquées par la contraction de la pupille ne se produisent qu'après injection de 80 cc.

100 cc. — Contraction spasmodique du peaucier du cou.

130 cc. — Convulsion clonique dans un des membres postérieurs.

Respiration d'abord accélérée devient plus pénible.

160 cc. — Convulsion clonique dans tout le train postérieur.

160 c. — Grande convulsion tonique, exorbitisme. Mort.

Toxicité, 22 kilog.

1^{er} mai. — T. 38,4-38,2.

Volume de l'urine, 2 lit. 200.

Densité, 1015.

Urée, 42 gr. 545.

Lapin de 1750 gr.

40 cc. — Contraction de la pupille.

60 cc. — Emission de 15 cc. d'urine. Agitation.

80 cc. — Respiration régulière, mais accélérée.

100 cc. — Secousse convulsive.

130 cc. — Secousse convulsive plus intense.

140 cc. — Convulsion clonique du train postérieur.

160 cc. — Cris. Convulsions généralisées se terminant dans une grande convulsion tonique, mort.

Toxicité, 24 kil.

2 mai. — T. 37,3-38,4.

Vol. de l'urine, 2 litres.

Densité, 1016.

Urée, 40 gr. 23.

Lapin de 1800 gr.

40 cc. — Agitation. Contraction de la pupille.

60 cc. — Respiration accélérée, mais régulière.

80 cc. — Convulsion tétanique des muscles dorsaux. Respiration devient bruyante.

100 cc. — Convulsions cloniques des membres postérieurs. Myosis très accentué.

120 cc. — Grande convulsion tonique, mort.

Toxicité, 30 kilogr.

3 mai. — T. 37,9-38,5.

Vol. de l'urine, 1850 cc.

Densité, 1017.

Urée, 39 gr. 503.

Lapin de 2 kil. 100.

10 cc. — Contraction de la pupille, agitation.

20 cc. — Secousses cloniques dans les membres antérieurs.

30 cc. — Contraction du peaucier du cou, larmoiement.

40 cc. — Convulsion tonique dans le train postérieur. Respiration très accélérée.

50 cc. — Nouvelle convulsion, salivation

59 cc. — Grande convulsion clonique des membres et du tronc opisthotonos, mort.

Toxicité, 65 kilogr.

4 mai. — T. 38°, 38,6.

Vol. de l'urine, 1800 cc.

Densité, 1019.

Urée, 38 gr. 459.

Lapin de 1900 grammes.

Urine peu toxique relativement à la précédente.

Les premiers symptômes n'apparaissent qu'après injection de 50 cc.

Respiration régulière, mouvements accélérés.

Secousses convulsives faibles.

70 cc. — L'animal est calme et paraît dormir.

90 cc. — Convulsion clonique de peu de durée.

100 cc. — L'animal tombe dans le coma, la respiration devient haletante.

115 cc. — La respiration est devenue de plus en plus difficile, ne se faisant qu'avec de grands efforts inspiratoires. Mort sans autre convulsion.

Toxicité, 30 kilogrammes.

5 mai. — T. 37°, 6, 37°, 6.

Volume de l'urine, 2000.

Densité, 1017.

6 mai. — T. 37°, 5, 37°, 4.

Volume de l'urine, 2 litres.

Densité, 1015.

Urée, 36 gr. 547.

Lapin de 1800 grammes.

Nous injectons 239 centimètres cubes sans qu'il se produise d'autres phénomènes toxiques que des troubles respiratoires et une dépression aboutissant au coma. Quelques secousses convulsives précèdent la mort.

Toxicité, 15 kilogrammes.

7 mai. — T. 37°,7, 37°,7.

Volume de l'urine, 1800 cc.

Densité, 1015.

Urée, 37 gr. 638.

8 mai. — T. 37°,5, 37°,4.

Volume de l'urine, 1700 cc.

Densité, 1018.

Urée, 37 gr. 29.

Lapin de 1760.

Injection de 198 centimètres cubes d'urine peut se superposer à celle du 6, mêmes symptômes, mêmes résultats.

Toxicité, 16 kilogrammes.

Observation V

Tout le temps qu'ont duré nos expériences nous n'avons pas eu l'occasion d'observer de scarlatine grave. Cette lacune peut être comblée si nous rapportons une observation prise par M. Roger lui-même.

L'état particulièrement grave du malade qui fait l'objet de cette observation avait conduit M. Roger à tenter sur lui des essais de sérothérapie qui ont été rapportés dans la *Presse médicale*, 1896.

Il s'agit d'un jeune homme de 15 ans, qui fut amené à l'hôpital temporaire d'Aubervilliers, le 17 juin 1896 au matin. La maladie datait de 48 heures. Elle avait débuté le 15 par des vertiges, des maux de tête et du mal de gorge. Au moment de l'entrée on est frappé de la gravité de l'état général ; le malade est immobile, à demi comateux. De temps en temps ses membres sont agités de légers mouvements convulsifs, sa figure est tirée, ses yeux sont fixes, la dyspnée est extrêmement intense : on compte 68 mouvements respiratoires à la minute ; le pouls est à 120, régulier et assez fort. Le corps est le siège d'une éruption scarlatineuse généralisée ; la langue est fendillée ; les amygdales sont très tuméfiées et recouvertes d'un dépôt pulvérulent ; après son arrivée, le malade rend une petite quantité d'urine qui ne contient pas d'albumine.

A dix heures du soir ; injection sous-cutanée de 400 grammes d'eau salée ; à une heure du matin bain à 28 degrés.

Le 18. — Au matin l'état général est à peu près le même que la veille ; le malade est toujours dans un état comateux, et ses membres sont secoués de quelques soubresauts ; la langue est desséchée. La température abaissée après le bain avait remonté, et au matin, elle atteignait 40°, 2. Le nombre des respirations se maintenait à 68 ; les battements de la radiale ne dépassaient pas 120, mais ils étaient extrêmement faibles. Depuis la veille le malade n'avait pas uriné. Le pronostic semblant fatal à brève échéance, on pratiqua au malade une saignée de 150 grammes, puis on injecta sous la peau du ventre 80 centimètres cubes de

sang défibriné pris chez un convalescent. A quatre heures le malade dormait tranquillement, le pouls était à 120 toujours faible moins que dans la matinée ; l'abattement était moins marqué, la langue était devenue humide. Malgré cette amélioration si notable de l'état général la température restait élevée et le malade n'avait pas rendu d'urines.

On donne alors un bain à 28°, à la suite, la température commence à baisser. A 7 heures du soir injection sous la peau de 400 grammes d'eau salée. A 8 heures le malade urine. A 10 heures on constate que le malade dort tranquillement ; il a 100 pulsations à la minute et 25 respirations.

Le 19 au matin le malade est complètement transformé, la langue est dépouillée mais humide ; l'éruption a pâli sauf aux membres inférieurs où elle est très-marquée ; le pouls, encore un peu faible est régulier ; il y a 80 pulsations et 22 respirations par minute ; enfin depuis la veille à huit heures au lendemain matin huit heures le malade a rendu 1.100 cent. cubes d'urine rouge foncée ne contenant pas d'albumine. La température oscilla toute la journée autour de 38° et le lendemain, elle était revenue d'une façon définitive à la normale.

Les jours suivants, on ne note rien de spécial, l'infection avait tourné court.

Le malade n'avait gardé aucun souvenir de ce qui s'était passé depuis son entrée à l'hôpital.

Toxicité des urines

Le malade avait uriné au moment de son entrée à l'hôpital ; puis pendant 24 heures, la sécrétion rénale fut supprimée ; elle se rétablit et alors en 12 heures, de huit heures du soir à huit heures du matin le malade rendit 1.100 centimètres cubes.

La toxicité de cette urine a été déterminée par injections intra-veineuses sur un lapin de 2 kil. 150 gr.

On injecta en dix minutes 45 centimètres cubes.

A ce moment, l'animal présenta des convulsions fort intenses puis il se remit ; puis on reprit l'injection avec une très grande lenteur ; en 17 minutes on introduisit dix centimètres cubes. Alors éclatèrent de nouvelles convulsions extrêmement violentes : en même temps il y avait un mâchonnement continu et une abondante salivation ; la respiration était pénible ; les pupilles punctiformes se dilataient à la suite des convulsions ; l'animal, courbé sur le flanc, semblait, à chaque instant, sur le point de succomber ; sa respiration devint bruyante, saccadée avec rejet de la tête en arrière et ouverture de la bouche .

Cet état persista pendant deux heures, puis l'animal sortit de sa torpeur et finit par se remettre.

Il est certain que si la dose injectée est un peu au-dessous de celle qui eût été mortelle on ne s'en éloigne guère ; on était à la limite de ce qui aurait tué.

Du 19 au 20 juin la quantité d'urine était de 1,900 centimètres cubes.

Lapin 2 kil. 650 gr.

L'injection fut pratiquée à raison de 6 centimètres cubes à la minute.

30 cc. — Violentes convulsions tétaniques.

34 cc. — Nouvelles convulsions après quelques minutes de calme.

45 cc. — Convulsion énorme, opisthotonos, puis convulsions subintrantes, myosis, salivation. Mort 20 minutes après le début de l'expérience.

A l'autopsie, aucune lésion appréciable le cœur n'était pas arrêté, il présentait encore quelques mouvements ondulatoires

Du 20 au 21 juin la quantité d'urine est de 2,000 centimètres cubes.

Lapin de 2.700 gr.

Dès le début de l'injection se produisent de petits mouvements convulsifs.

45 cc. — Convulsions brusques et intenses.

51 cc. — Myosis, salivation, convulsions se répétant sous une forme rythmique.

63 cc. — Nouvelle convulsion qui aboutit à la mort.

A l'autopsie le cœur bat faiblement.

Du 21 au 22. — Volume de l'urine 2.000 centimètres cubes.

Lapin de 2 kil. 050 grammes succombe au 22^e centimètre cube. Myosis, salivation, mais pas de convulsions; la mort survient au milieu de la narcose et à l'autopsie on constate que le cœur bat avec force.

EXPÉRIENCES HORS SÉRIE

Expériences qui se rapportent à l'action comparative des urines chauffées et non chauffées.

Expérience portant sur l'urine d'une femme au huitième jour de la maladie, 38,4-38,8. Au moment où nous faisons cette expérience nous n'avions aucune idée sur la marche des variations de la toxicité des urines dans la scarlatine en sorte que ce sujet avait été pris tout à fait au hasard avec cette seule condition qu'elle était une scarlatineuse avérée en pleine période fébrile.

Vol. de l'urine, 1000 cc.

Densité, 1027.

Pas d'albumine.

250 cc. d'urine sont évaporés rapidement à feu nu jusqu'à réduction de moitié puis filtrées et neutralisées avec un peu de bicarbonate de soude.

Lapin de 1900 gr.

L'injection a été faite avec une très grande lenteur 2 cc. par minute.

5 cc. — Première secousse convulsive.

10 cc. — Convulsion clonique dans les membres postérieurs, respiration s'accélère.

15 cc. — La salive s'écoule de la bouche et continue pendant toute la durée de l'expérience à tomber goutte à goutte.

20 cc. — Convulsion tonique suivie d'efforts nauséeux.

25 cc. — Grande convulsion clonique, l'animal dont les quatre membres sont attachés se tend et se détend comme mû par un ressort.

30 cc. — Une courte période de calme succède à cette grande convulsion, la respiration est très accélérée, l'animal pousse de temps en temps quelques plaintes, léger myosis.

35 cc. — A ce moment une convulsion tonique d'une grande intensité se produit, tous les muscles se tendent, l'œil sort de l'orbite, puis se retournent complètement en dehors. Mort.

Il a fallu 18 cc. de cette urine par kilog. pour occasionner la mort.

Deuxième expérience avec la même urine non chauffée.

Lapin de 1850 gr.

L'urine a été simplement filtrée et neutralisée; la vitesse de l'injection a été double de celle employée pour le cas précédent soit 4 cc. par minute.

- 10 cc. — Aucune réaction.
15 cc. — La pupille commence à se rétrécir.
20 cc. — Agitation.
30 cc. — Secousse convulsive,
35 cc. — Première convulsion clonique. Respiration accélérée.

40 cc. — Défécation.

50 cc. — Convulsion clonique dans tout le train postérieur.
Dyspnée intense.

65 cc. — Tremblement fibrillaire des muscles du dos.

80 cc. — Grande convulsion tonique exorbitisme. Mort. Il a fallu 43 cc. de cette urine pour tuer un kilog. d'animal.

Si l'on doublait le nombre de cc. employés dans la première expérience on voit que le nombre de cc. serait de 36.

31 mars. — Même malade, T. 37,8-38,6.

Vol. de l'urine 940 cc.

Densité 10.26.

Pas d'albumine.

Lapin de 1710 gr.

L'urine est évaporée de moitié à feu nu, filtrée puis neutralisée comme dans le cas précédent. L'injection est faite avec une vitesse de 2 cc. par minutes.

5 cc. — Agitation, respiration accélérée.

10 cc. — Convulsion clonique dans tous les membres; salivation, larmolements.

15 cc. — Miction d'urine, contraction tétanique des muscles dorsaux pendant près d'une minute. Léger myosis.

18 cc. — Grande convulsion tonique, exorbitisme. Contraction énergique du droit externe de l'œil. Mort.

10 cc. par kilogr. d'animal.

20 cc. d'urine non évaporée.

Deuxième expérience avec la même urine non évaporée, simplement filtrée et neutralisée.

Lapin de 1600 gr.

Vitesse de l'injection 4 cc. par minute.

5 cc. — Contraction pupillaire.

10 cc. — Secousse convulsive.

15 cc. — Grande convulsion clonique, mouvements alternatifs du tronc d'avant en arrière.

18 cc. — Arrêt de la respiration pendant quelques secondes puis reprise. Myosis.

20 cc. — Convulsion clonique dans les membres postérieurs.

24 cc. — Nouvelle convulsion clonique, exorbitisme. Mort.

Il a fallu 15 cc. pour un kilo d'animal.

Si l'on résume ces 4 expériences on trouve :

Urine chauffée. Expérience n° 1, 18 cc. par kilogr.

— Expérience n° 3, 10 cc. par kilogr.

Urine non chauffée. Expérience n° 2, 43 cc. par kilogr.

— Expérience n° 4, 15 cc. par kilogr.

Dans les expériences 1 et 3 l'urine a été évaporée de moitié, si la chaleur n'avait pas changé la toxicité il suffirait de doubler les chiffres pour se rapprocher sensiblement des premiers, or, on voit que dans les deux cas, les nombres 36 et 20 qui résulteraient de ce calcul sont inférieurs à 43 et 30 et semblent établir que la chaleur augmente la toxicité.

Ce qui n'est pas douteux, c'est que dans les deux cas la sialthorée a été nettement augmentée avec l'urine chauffée de même que l'action convulsivante. Le pouvoir myotique n'a pas complètement disparu mais il est notablement diminué.

Ces diverses constatations nous ont conduit à renoncer à toute tentative d'évaporation ou de manipulation ayant pour effet l'action de la chaleur de l'urine, et nous avons opéré dans la suite dans tous les cas, sur les urines filtrées et simplement tiédies.

EXPÉRIENCES HORS SÉRIE

Urine fébrile. — Oligurie. — Hypotoxycité.

9 avril. — Malade au quatrième jour de la maladie, homme
22 ans.

Pavillon 4, lit n° 3. T. 38,9-38,9.

Volume de l'urine, 200 cc.

Urée pour 24 h., 5 gr. 38.

• Lapin de 2490 gr.

10 cc. — Myosis très accentué. Convulsions.

15 cc. — Respiration très accélérée. Convulsions.

30 cc. — Convulsion tonique, cris, exorbitisme.

40 cc. — Miction.

50 cc. — Alternatives de dilatation et de contraction de la
pupille.

60 cc. — Grande convulsion tétanique.

65 cc. — Arrêt de la respiration. Mort.

26 cc. par kilog. d'animal.

Toxicité, 8 kilog.

On peut remarquer que bien que la toxicité totale 8 kilog. est
petite, cette urine est toxique, puisque 26 cc. par kilog. suffi-
sent à entraîner la mort, alors que normalement il en faut en-
viron 40 cc.

Urine fébrile. — Oligurie. — Hypertoxicité.

21 avril. — T. 38,5-38,8.

Homme. Pavillon 4, lit n° 15.

Volume de l'urine, 800 cc.

Densité, 1035.

Urée, 21 gr. 856 pour 24 heures.

Albumine.

Lapin de 1645 gr.

Dès le début de l'injection, myosis très accentué, respiration pénible, agitation, cris et convulsions des membres, du tronc et de l'intestin, diarrhée, contraction et dilatation de la pupille. Les convulsions n'ont pour ainsi dire pas cessé durant toute l'expérience.

Toxicité, 44 kilog.

A remarquer la toxicité considérable relativement à la faible quantité d'urine.

Remarquer également les convulsions intestinales et la diarrhée que nous retrouvons avec presque toutes les *urines albumineuses*.

Albuminurie tardive.

2 mai. — Pavillon 4. Homme, lit n° 7.

38^e jour de la maladie. Ce malade a de l'albuminurie tardive.

2 gr. par litre.

Volume de l'urine, 1750.

Densité, 1015.

Urée, 26 gr. 092.

Lapin de 1590 gr.

20 cc. — Dilatation de la pupille.

30 cc. — Mouvements convulsifs de l'intestin se traduisant par des ondulations très étendues de la paroi abdominale.

40 cc. — Diarrhée abondante cholériforme.

50 cc. — Convulsion tétanique. Mort.

Toxicité, 56 kilog.

Cette expérience est en complet accord avec celles de MM. Roques et Tessier qui trouvent que dans certains cas la toxicité de l'urine est liée aux proportions d'albumine.

Nous avons réalisé quelques autres expériences sur les urines de convalescents.

Ces expériences, qui ont aidé à confirmer nos conclusions relatives à l'hypotoxicité de la convalescence, n'ont, au point de vue symptomatique, présenté aucun intérêt ; elles sont, pour ainsi dire, calquées les unes sur les autres, et offrent ce caractère dominant : n'être pas convulsivantes.

Vu par le président de la thèse

LANDOUZY

Vu par le Doyen,

BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer.

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1821. — PRÉVOST ET DUMAS. — Examen du sang et de ses actions dans les divers phénomènes de la vie.
1822. — VAUQUELIN ET SEGALAS. — Journal de Magendie t. II page 357. Acad. des Sciences.
1843. — CLAUDE BERNARD ET BARESWILL. — Sur les voies d'élimination de l'urée après l'extirpation des reins.
1856. — PANUM. — Bibliotek for Løger.
— PICARD. — Th. de Strasbourg.
1870. — FELTZ. — Traité des embolies capillaires page 23.
1872. — GREHANT. — Excrét. de l'urée par les reins. Rev. Scient.
— MURON. — Th. de Paris.
— SELMI. — Acad. des Sciences.
1874. — PICOT. — Rech. exper. sur l'action de l'urée injectée dans les veines au point de vue de la pathog. de l'urémie. (Acad. des Sciences).
1878. — PICARD. — Sur les phénomènes que déterminent les injections d'urine sur les grenouilles. Gazette des Hôp. page 620.
1880. — FELTZ ET RITTER. — De l'urémie expérimentale Rev. médicale de l'Est. C. R. de l'Institut 15 Avril.
— POUCHET. — Contributions à la connaissance des matières extract. de l'urine. Th. de Paris.
1882. — BOUCHARD. — Alcaloïdes des urines dans les maladies infectieuses. Progr. méd. page 613 et C. R. Soc. de Biol. 12 Août.
1883. — DUPARD. — Principes toxiques de l'urine, Th. de Lyon.
Mazaud

1883. — SCHIFFER. — Ueber eine toxische Substanz in Harm
Deut. med'Woschensk.
1884. — LÉPINE ET GUÉRIN. — Sur la présence des alcaloïdes
toxiques dans l'urine et dans certains liquides pathol.
Lyon méd. 1884.
1885. — LÉPINE ET AUBERT. — Sur la toxicité respective des
matières org. et salines de l'urine C. R. Acad. des Scien-
ces, page 90.
1886. — ARM. GAUTIER. — Com. à l'Acad. des Sciences.
— RUSCONI. — Toxicité de l'urine humaine.
— CHARRIN ET ROGER. — Toxicité urin. chez les divers
animaux C. R. Soc. Biol, 18 décembre
1887. — BOUCHARD. — Leçon sur les auto-intoxications.
— BRIEGER. — Trad. Franç. Microbes, Ptomaines, maladies.
— BOURGET. — Contribution à l'étude des ptomaines et des
bases toxiques de l'urine dans la fièvre typhoïde. Thèse
de Genève.
— BROWN-SÉQUARD ET D'ARSONVAL. — Comptes-rendus des
Soc. de Biol. et Acad. des Sciences 1887-88-89.
— CHARRIN ET ROGER. — Compte-rendu Soc. de Biol. 12
mars.
— EHRMANM. — Recherches expérimentales sur la toxicité
des urines pathologiques. Th. de Nancy.
— FAVELIER. — Essai sur la toxicité des urines chez les en-
fants. Th. de Lyon.
— FELTZ. — Essai expér. sur le pouvoir toxique des uri-
nes pathol. Compte-rendu Acad. des Sc.
— ROGER. — Action du foie sur les poisons. Th. de Paris.
Rôle du foie dans les auto-intoxications. Gaz. des Hôpit.
28 mai 1887.
— ROGER ET GAUME. — Toxicité urinaire des pneumoni-
ques. C. R. Soc. de Biol.
Urologie de la crise pneumonique. Rev. de Méd.

1888. — HAYEM. — Contribution à l'étude de la pathogénie de l'albuminurie par altération des albuminoïdes du sang (Gazette hebdom.).
- GAUCHER. — Néphrite par auto-intoxication (Rev. de Méd.). Thèse d'Agrégation.
- LECORCHÉ et TALAMON. — Traité de l'albuminurie.
- TESSIER ET ROQUES. — Nouvelles recherches sur la toxicité des urines albumineuses C. R. Acad. des Scien. page 272-275.
1889. — BOUCHARD. — Elimination de certains produits morbides par les urines C. R. Acad. des Sciences 4 juin 1888.
1889. — CHARRIN. — Maladie pyocyannique. Paris 1889.
- DENY ET CHOUPE. — Note sur le pouvoir toxique de l'urine dans l'épilepsie C. R. Soc. de Biol 4687-689.
- HAYEM. — C. R. Acad. des Sciences 25 Fév. page 415.
- RAPHAEL ET DUBOIS. — Soc. de Biol. 6 Avril.
1890. — BANAL. — Th. de Montpellier. — Recherches biolog. sur l'excrétion urinaire aux différents âges de la vie.
- BOINET. — Gaz. Hebd. des Sciences de Montpellier p. 49. Recherches exprim. sur la toxicité des urines dans la pneumonie palustre, le mal de Bright, l'endocardite rhumatismale.
- BONARDI. — Recherche sulla tossicità delle urine in alcune malattie infective. Riv. Clin. Milano page 389.
- CHEVALIER LAVAURE — Des auto-intox. dans les maladies mentales. Th. de Bordeaux.
- ROQUES ET LEMOINE. — Recherches sur la toxicité urinaire dans l'impaludisme. Rev. de med. p. 926.
- ROUX ET YERSIN. — Contribution à l'étude de la Diphtérie. Ann. de l'Institut Pasteur. Juin 1889.
- MAIRET ET BOSCH. — Toxicité de l'urine normale, degré et caractères, causes C. R. Soc. de Biol p. 699

1891. — MAIRET ET BOSQ. — Arch. de physiol. 1891, page 273.
Recherches expérim. sur la toxicité des urines pathol.
Montpell. méd, pages 346-350.
- DUCAMP. — Recherches sur la toxicité urinaire chez les cardiaques. Montpell. méd. p. 293.
1891. — BONNET ET SILBERT. — Des ptomaïnes urinaires dans le goitre exophtalmique. Revue de méd. page 33.
- BRUGIA. — La tossicita della urine nei pazzi. Riforma medica, p. 807, t. III.
- GLEY. — Exposé critique des recherches relatives à la physiologie de la glande thyroïde. Arch. de physiol., page 391.
- GRIFFITHS. — Ptomaïnes extraites des urines dans quelques maladies infectieuses. C. R. Acad. des Scien. nov. 1891, pages 667-669.
- LE NOIR. — Caz. des hôpit., page 1321. Revue générale sur la toxicité de l'urine normale.
- ROGER. — Toxicité urinaire et glycosurie alimentaire dans les maladies du foie. Gab. hebd.
- SURMONT. — Toxicité des urines dans les maladies du foie. Arch. génér. de méd., page 324. C. R. Soc. de Biol. 16 janvier.
- TARNIER ET CHAMBRELENT. — Recherches sur l'auto-intox. éclamptique. C. R. Soc. de Biol.
- VOISIN ET PERRON. — Recherches sur la toxicité urinaire chez les épilept. Arch. de Neurologie, p. 178.
1893. — CHARRIN. — Poisons de l'organisme. Poisons de l'urine. Encyclopédie Leautey.
- CHARRIN ET LE NOIR. — Propriétés vaso-dilatatrices des urines.
1893. — FÉRÉ. — Note sur la toxicité des urines des épileptiques. C. R. Soc. de Biol., page 743.

1893. — FISICHELLA. — Sulla tossicità dell'urina lebbrosi Riforma med. Napoli, p. 350.
- GUINARD. — Toxicité des urines normales de l'homme et des animaux domestiques. Soc. de Biol., 13 mai.
- MASSION. — De la toxicité du sérum. Th. de Bordeaux.
- REGIS ET CHEVALIER-LAURE. — Des auto-intoxications dans les maladies mentales. Congrès des médecins aliénistes. Session de la Rochelle.
- ROGER. — Note sur le pouvoir thermogène des urines. C. R. Soc. de Biol., p. 633.
- VOISIN. — Congrès des aliénistes de la Rochelle.
1894. — AUCHÉ ET JONCHÈRES. — Toxicité urinaire dans la variole.
- GAUDIER ET HILT. — Recherches sur la toxicité urinaire des cancéreux. Soc. de Biol., p. 822.
- LAULANIÉ. — Toxicité des urines après la thyroïdectomie double chez le chien. C. R. Soc. de Biol.
- MARETTE. — Recherches sur les variations physiologiques de la toxicité urinaire. Th. de Paris.
- LAPICQUE ET MARETTE. — C. R. Soc. de Biol., p. 593.
- PAU. — Urologie dans la scarlatine. Th. de Paris.
- ROGER. — Application de la dialyse à l'étude de la toxicité urinaire. C. R. Soc. de Biol., p. 500.
- TISSIÉ. — Observation physiologique concernant un record vélocipédique. Arch. de physiol., p. 823.
1895. — RICHEL. — Effets toxiques des injections intra-veineuses faites avec la pulpe des tumeurs épithéliales ulcérées. C. R. Soc. de Biol., 7 juin et 2 août.
1896. — GUILHON. — Thèse de Bordeaux. Recherches expérimentales sur les propriétés toxiques et les propriétés coagulantes de quelques urines physiologiques et pathologiques.
- JOFFROY ET SERVEAUX. — Considérations générales sur la recherche de la toxicité. Arch. de méd. expérimentale et d'anat. path., page 1.

